

## (12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2007年1月25日 (25.01.2007)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2007/010964 A1

## (51) 国際特許分類:

C07D 401/04 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/439 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)

## (21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/314345

## (22) 国際出願日:

2006年7月20日 (20.07.2006)

## (25) 国際出願の言語:

日本語

## (26) 国際公開の言語:

日本語

## (30) 優先権データ:

特願2005-212874 2005年7月22日 (22.07.2005) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

## (72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 釣宮 啓 (KUGIMIYA, Akira) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 七條 通孝 (SHICHIJO, Michitaka) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 平松 義春 (HIRAMATSU, Yoshiharu) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府

大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 石塚 夏樹 (ISHIZUKA, Natsuki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貴, 外 (TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

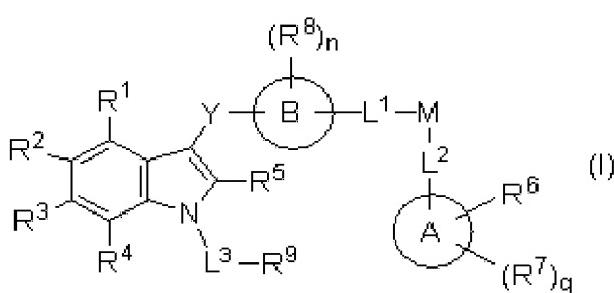
## 添付公開書類:

— 國際調査報告書

[続葉有]

## (54) Title: INDOLE DERIVATIVE HAVING PGD2 RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITY

## (54) 発明の名称: PGD2受容体アンタゴニスト活性を有するインドール誘導体



R<sup>8</sup> independently represents a C1-C4 alkyl or the like; R<sup>9</sup> represents a carboxy or the like; Y represents a single bond or the like; M represents a sulfonyl or the like; L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> and L<sup>3</sup> independently represent a single bond, an alkylene which may have 1 to 2 heteroatoms inserted therein and which may be substituted or the like; n is 0 or the like; and q is 0 or the like.

A1

WO 2007/010964

(57) Abstract: The object is to produce an indole derivative having a DP receptor antagonist activity and a pharmaceutical composition comprising the compound as an active ingredient and to provide a therapeutic agent for an allergic disease. A compound represented by the general formula (I), a pharmaceutically acceptable salt of the compound or a hydrate of the compound or salt: wherein the ring A is an aromatic carbon ring or the like; the ring B is a nitrogenated non-aromatic 3- to 8-membered heterocyclic ring or the like; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> independently represent a hydrogen atom, a halogen atom or the like; R<sup>6</sup> independently represents a C2-C4 alkoxy or the like; R<sup>7</sup> independently represents a halogen atom or the like; R<sup>8</sup> independently represents a halogen atom or the like; R<sup>9</sup> independently represents a C1-C4 alkyl or the like; Y is a single bond or the like; M is a sulfonyl or the like; L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> and L<sup>3</sup> are single bonds, alkylene groups which may have 1 to 2 heteroatoms inserted therein and which may be substituted or the like; n is 0 or the like; and q is 0 or the like.

(57) 要約: DP受容体アンタゴニスト活性を有するインドール誘導体及び該化合物を有効成分として含有する医薬組成物を創製し、アレルギー性疾患治療剤を提供する。一般式(I): (式中、環Aは芳香族炭素環等; 環Bは3~8員の含窒素非芳香族複素環等; R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子等; R<sup>6</sup>はC2-C4アルキルオキシ等; R<sup>7</sup>はそれぞれ独立して、ハロゲン原子等; R<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、C1-C4アルキル等; R<sup>9</sup>はカルボキシ等; Yは単結合等; Mはスルホニル等; L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、及びL<sup>3</sup>は単結合、ヘテロ原子が1~2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン等; nは0等; qは0等)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

### PGD2受容体アンタゴニスト活性を有するインドール誘導体 技術分野

[0001] 本発明は、DP受容体アンタゴニスト活性を有するインドール誘導体及びその医薬用途に関する。

#### 背景技術

[0002] プロスタグランジンD2(PGD2)は、アラキドン酸からPGG2、PGH2を経て産生される代謝産物であり、種々の強力な生理作用を有していることが知られている。例えば、中枢神経系においては睡眠、ホルモン分泌などに関与し、末梢においては血小板凝集阻害作用、気管支平滑筋の収縮、血管の拡張または収縮などに関与していることが非特許文献1に記載されている。さらに、PGD2は肥満細胞から産生される主要なアラキドン酸代謝産物であり、強力な気管支収縮作用、血管透過性の亢進や好酸球などの炎症細胞の遊走を惹起する事から、気管支喘息などのアレルギー性疾患の病態形成に深く関与していると考えられている。

PGD2の受容体としては、DP受容体(またはDP1受容体と呼ぶ)またはCRTH2受容体(またはDP2受容体と呼ぶ)が知られているが、両者は全く異なる受容体である。特許文献1～9にはDP受容体アンタゴニスト活性を有するインドール関連化合物、特許文献10～21にはCRTH2受容体アンタゴニスト活性を有するインドール関連化合物が開示されている。

また、特許文献22にはノルアドレナリン再取込み阻害活性を有するインドール誘導体が開示されている。

特許文献1:国際公開第2005/056527号パンフレット

特許文献2:国際公開第2004/111047号パンフレット

特許文献3:国際公開第2004/103970号パンフレット

特許文献4:国際公開第2004/039807号パンフレット

特許文献5:国際公開第2003/062200号パンフレット

特許文献6:国際公開第2002/094830号パンフレット

特許文献7:国際公開第2001/079169号パンフレット

特許文献8:国際公開第2003/022814号パンフレット

特許文献9:国際公開第2003/022813号パンフレット

特許文献10:国際公開第2003/097598号パンフレット

特許文献11:国際公開第2003/097042号パンフレット

特許文献12:国際公開第2005/019171号パンフレット

特許文献13:国際公開第2004/106302号パンフレット

特許文献14:国際公開第2004/007451号パンフレット

特許文献15:国際公開第2003/101981号パンフレット

特許文献16:国際公開第2003/101961号パンフレット

特許文献17:国際公開第2003/066047号パンフレット

特許文献18:国際公開第2005/040112号パンフレット

特許文献19:国際公開第2005/040114号パンフレット

特許文献20:国際公開第2005/044260号パンフレット

特許文献21:英国特許出願公開2407318号パンフレット

特許文献22:国際公開第2005/019208号パンフレット

非特許文献1:ファーマコロジカル レビュー (Pharmacol. Rev.) 1994年、第46巻、p. 205–229

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

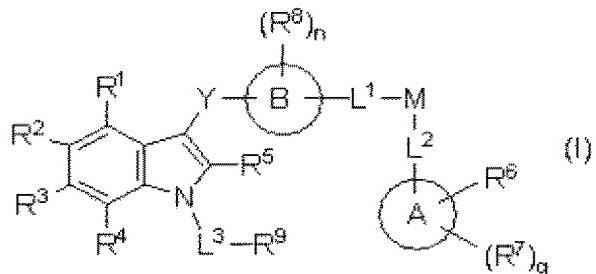
[0003] DP受容体アンタゴニスト活性を有するインドール誘導体及び該化合物を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。該医薬組成物は、アレルギー性疾患治療剤として有用である。

### 課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは以下に示すインドールカルボン酸誘導体が強いDP受容体アンタゴニスト活性を有すること、およびそれらを有効成分として含有する医薬組成物がアレルギー性疾患治療剤として有効であることを見出した。

すなわち、本発明は、1)一般式(I):

[化1]



(式中、環Aは芳香族炭素環又は芳香族複素環；

環Bは3～8員の含窒素非芳香族複素環又は3～8員の含窒素芳香族複素環；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルチオ、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル

オキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R<sup>6</sup>はC2—C6アルキルオキシ、置換されたC1—C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC2—C6アルケニルオキシ、置換されていてもよいC2—C6アルキニルオキシ、置換されていてもよいC3—C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいC3—C6シクロアルケニルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、C2—C6アルキルチオ、置換されたC1—C6アルキルチオ、置換されていてもよいC2—C6アルケニルチオ、置換されていてもよいC3—C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいC2—C6アルキニルチオ、置換されていてもよいC3—C6シクロアルケニルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、又は置換されていてもよいヘテロアリールチオ；

R<sup>7</sup>はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルチオ、置換されていてもよいシクロアルケニルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されてい

てもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$R^8$ はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、オキソ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$R^9$ はカルボキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、又はカルボキシ等価体；

Mはカルボニル又はスルホニル；

Yは単結合、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン、酸素原子、硫黄原子、又は $-N(R^{10})-$ ；

$L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ はそれぞれ独立して、単結合、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルケニレン、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキニレン、又は $-N(R^{11})-$ ；

$R^{10}$ 及び $R^{11}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

nは0、1、又は2;及び

qは0、1、2、又は3;

ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>がすべて水素原子の場合は、R<sup>9</sup>は置換されていてもよいカルバモイルではない)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

2)R<sup>6</sup>がC2—C6アルキルオキシ、置換されたC1—C6アルキルオキシ、C2—C6アルキルチオ、又は置換されたC1—C6アルキルチオである1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

3)環Aがベンゼン環又はピリジン環である1)又は2)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

4)R<sup>9</sup>がカルボキシである1)～3)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

5)L<sup>3</sup>がメチレンである1)～4)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

6)Mがスルホニルである1)～5)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

7)R<sup>3</sup>が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基である1)～6)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

8)R<sup>3</sup>がハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基である7)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

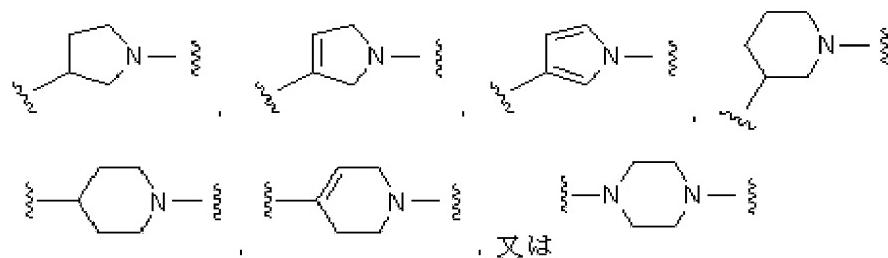
9)L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>が単結合である1)～8)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

10)R<sup>5</sup>が水素原子である1)～9)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容され

る塩、又はそれらの水和物、

11) 環Bが式；

[化2]

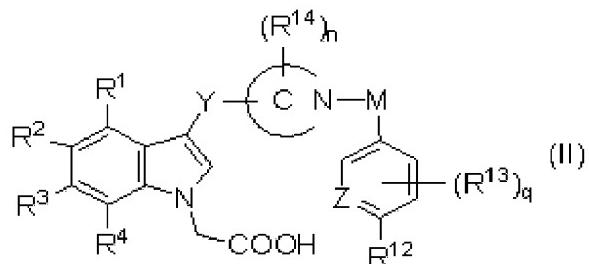


で表わされる環であり、nが0である1)～11)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

12) Yが単結合である1)～12)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

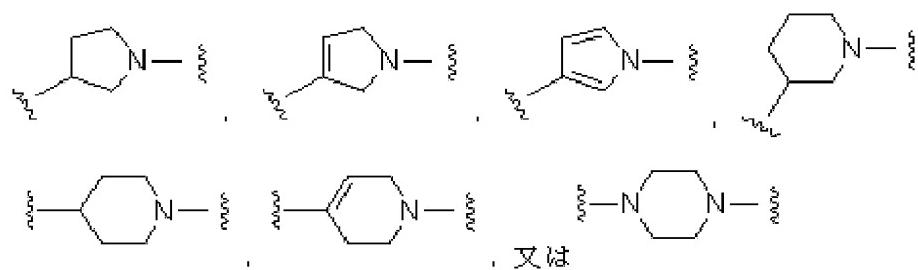
13) 一般式(II)：

[化3]



(式中、環Cは式：

[化4]



で表わされる環；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルチオ、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$R^{12}$ はC2—C6アルキルオキシ、置換されたC1—C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC2—C6アルケニルオキシ、置換されていてもよいC2—C6アルキニルオ

キシ、置換されていてもよいC3—C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、C2—C6アルキルチオ、置換されたC1—C6アルキルチオ、置換されていてもよいC2—C6アルケニルチオ、置換されていてもよいC2—C6アルキニルチオ、置換されていてもよいC3—C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、又は置換されていてもよいヘテロアリールチオ；

R<sup>13</sup>はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R<sup>14</sup>はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、オキソ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

Mはカルボニル又はスルホニル；

Y及びL<sup>4</sup>はそれぞれ独立して、単結合又はヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン；

ZはCH、C(R<sup>13</sup>)、又はN；

nは0、1、又は2；及び

qは0、1、又は2)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

14) Mがスルホニルである13)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

15) R<sup>12</sup>がC2—C6アルキルオキシ、置換されたC1—C4アルキルオキシ、C2—C6アルキルチオ、又は置換されたC1—C4アルキルチオである13)又は14)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

16)  $R^{12}$ がC2—C4アルキルオキシである15)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

17)  $R^3$ が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基である13)～16)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

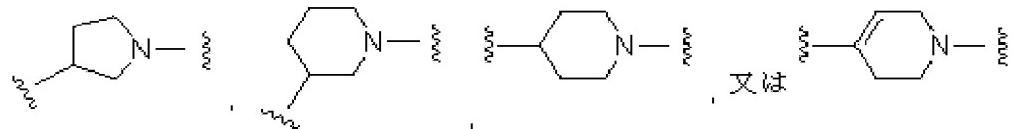
18)  $R^3$ がハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基である13)～16)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

19)  $R^{13}$ がハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアルキルオキシである13)～18)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

20)  $q$ が0又は1である13)～19)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

21) 環Cが式:

[化5]



である13)～20)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

22) Yが単結合である13)～21)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

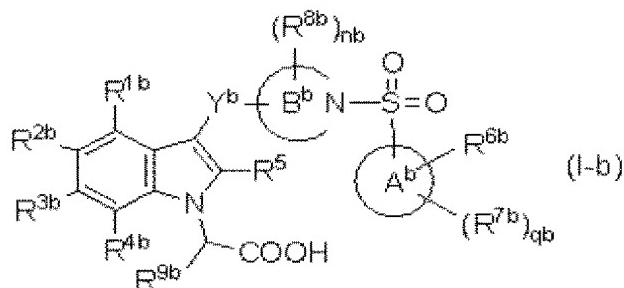
23)  $L^4$ が置換されていてもよいC1—C6アルキレンである13)～22)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

- 24)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は置換されていてもよいアルキルである13)～23)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、
- 25)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ が水素原子である13)～23)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、
- 26) 1)～25)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を有効成分として含有する医薬組成物、
- 27) DP受容体拮抗剤である26)記載の医薬組成物、
- 28) アレルギー疾患治療剤である26)記載の医薬組成物、
- 29) アレルギー疾患治療剤が喘息治療剤である28)記載の医薬組成物、
- 30) 1)～25)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を投与することを特徴とするDP受容体に関連する疾患の治療方法、
- 31) DP受容体に関連する疾患が喘息である30)記載の治療方法、
- 32) DP受容体に関連する疾患の治療剤を製造するための1)～25)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用、
- 33) DP受容体に関連する疾患が喘息である32)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用、に関する。

[0005] また、本発明には、以下の発明も包含される。

(1)一般式(I-b)：

[化6]



(式中、環A<sup>b</sup>は芳香族炭素環又は芳香族複素環；

環B<sup>b</sup>はヘテロ原子として窒素原子を1個のみ含有する5～6員の含窒素複素環；

$R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、及び $R^{4b}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換され

ていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R<sup>5b</sup>は水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリール；

R<sup>6b</sup>はC2—C4アルキルオキシ、ハロゲン原子で置換されたC1—C4アルキルオキシ、C2—C4アルキルチオ、ハロゲン原子で置換されたC1—C4アルキルチオ、C3—C4シクロアルキルオキシ、C3—C4シクロアルキルメチルオキシ、又は置換されていてもよいフェノキシ；

R<sup>7b</sup>はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホ

ニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$R^{8b}$ はそれぞれ独立して、C1—C4アルキル；

$R^{9b}$ は水素原子、ハロゲン原子又はC1—C4アルキル；

$Y^b$ は単結合又は置換されていてもよいC1—C2アルキレン；

$nb$ は0、1又は2；及び

$qb$ は0、1、又は2)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

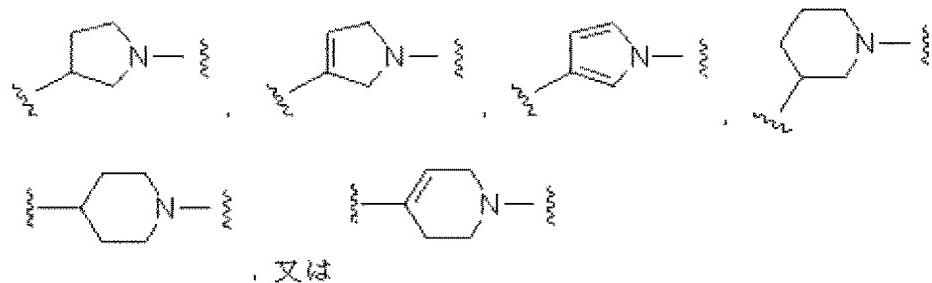
(2) $R^{5b}$ 及び $R^{9b}$ が同時に水素原子である(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(3) $Y^b$ が単結合である1)又は2)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(4) $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、及び $R^{4b}$ がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C1—C4アルキル、又はC1—C4アルキルオキシである(ただし、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、及び $R^{4b}$ が同時に水素原子ではない)(1)～(3)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(5)環Bが式；

[化7]

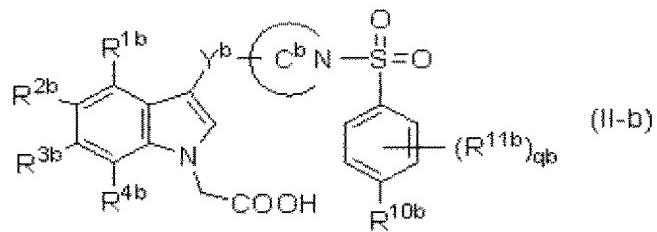


で表わされる環であり、nbが0である(1)～(4)のいずれかに記載の化合物その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(6) 環A<sup>b</sup>がベンゼン環であり、R<sup>6b</sup>がC2-C4アルキルオキシ、ハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキルオキシ、C2-C4アルキルチオ、又はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキルチオである(1)～(5)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

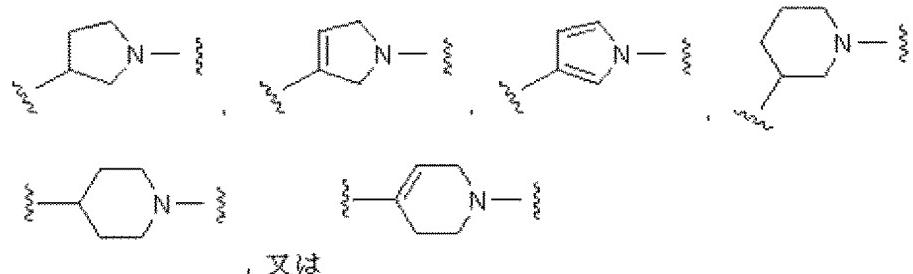
(7) 一般式(II-b)：

[化8]



(式中、環C<sup>b</sup>は式：

[化9]



で表わされる環；

R<sup>1b</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3b</sup>、及びR<sup>4b</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアル

キニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$R^{10b}$ はC2—C4アルキルオキシ、ハロゲン原子で置換されたC1—C4アルキルオキシ、C2—C4アルキルチオ、ハロゲン原子で置換されたC1—C4アルキルチオ、C3—C4シクロアルキルオキシ、又は置換されていてもよいフェノキシ；

$R^{11b}$ はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$Y^b$ は単結合又は置換されていてもよいC1—C2アルキレン；及び

$qb$ は0、1、又は2)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(8) $Y^b$ が単結合である7)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

- (9)  $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、及び $R^{4b}$ がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C1—C4アルキル、又はC1—C4アルキルオキシである(ただし、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、及び $R^{4b}$ が同時に水素原子ではない)(7)又は(8)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、
- (10)  $R^{10b}$ がC2—C4アルキルオキシ、ハロゲン原子で置換されたC1—C4アルキルオキシ、C2—C4アルキルチオ、又はハロゲン原子で置換されたC1—C4アルキルチオである(7)～(9)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、
- (11) (1)～(10)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を有効成分として含有する医薬組成物、
- (12) アレルギー疾患治療剤である(11)記載の医薬組成物、
- (13) アレルギー疾患治療剤が喘息治療剤である(12)記載の医薬組成物、
- (14) (1)～(10)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を投与することを特徴とするDP受容体に関連する疾患の治療方法、
- (15) DP受容体に関連する疾患が喘息である(14)記載の治療方法、
- (16) DP受容体に関連する疾患の治療剤を製造するための(1)～(10)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用、
- (17) DP受容体に関連する疾患が喘息である(15)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用。

[0006] 以下に各用語の意味を説明する。各用語は本明細書中、統一した意味で使用し、単独で用いられる場合も、又は他の用語と組み合わされて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。フッ素原子、塩素原子、および臭素原子が好ましい。

本明細書中、「ヘテロ原子」とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子を意味する。

本明細書中、「アルキル」とは、炭素原子数1～8の直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n—プロピル、イソプロピル、n—ブチル、イソブチル、sec—ブチル、tert—ブチル、n—ペンチル、インペンチル、neo—ペン

チル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C1-C6アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C4アルキルが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキル」を意味する。

本明細書中、「アルケニル」とは、炭素原子数が2~8個であり、1個もしくは2個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-オクテニル等が挙げられる。好ましくは、C2-C6アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2-C4アルケニルが挙げられる。

本明細書中、「アルキニル」とは、炭素原子数が2~8個であり、1個もしくは2個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-ヘキシニル、2-ヘプチニル、2-オクチニル等が挙げられる。好ましくは、C2-C6アルキニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2-C4アルキニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、炭素原子数が3~8個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくはC3-C6シクロアルキルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルケニル」とは、炭素原子数が3~8個であるシクロアルケニルを包含する。例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。好ましくはC3-C6シクロアルケニルが挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシ」とは、酸素原子に上記「アルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ、3-ヘキシルオキシ、n-ヘプチルオキシ、n-オクチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、C

1—C6アルキルオキシが挙げられる。さらに好ましくは、C1—C4アルキルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルオキシ」を意味する。

本明細書中、「アルケニルオキシ」とは、酸素原子に上記「アルケニル」が1個置換した基を包含する。例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ、1—プロペニルオキシ、2—ブテニルオキシ、2—ペンテニルオキシ、2—ヘキセニルオキシ、2—ヘプテニルオキシ、2—オクテニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、C2—C6アルケニルオキシが挙げられる。さらに好ましくは、C2—C4アルケニルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルケニルオキシ」を意味する。

本明細書中、「アルキニルオキシ」とは、酸素原子に上記「アルキニル」が1個置換した基を包含する。例えば、エチニルオキシ、1—プロピニルオキシ、2—プロピニルオキシ、2—ブチニルオキシ、2—ペンチニルオキシ、2—ヘキシニルオキシ、2—ヘプチニルオキシ、2—オクチニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、C2—C6アルキニルオキシが挙げられる。さらに好ましくは、C2—C4アルキニルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキニルオキシ」を意味する。

本明細書中、「シクロアルキルオキシ」とは、酸素原子に上記「シクロアルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。好ましくはC3—C6シクロアルキルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「シクロアルキルオキシ」を意味する。

本明細書中、「シクロアルケニルオキシ」とは、酸素原子に上記「シクロアルケニル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロペニルオキシ、シクロブテニルオキシ、シクロペンテニルオキシ、シクロヘキセニルオキシ、シクロヘプテニルオキシ、シクロオクテニルオキシが挙げられる。好ましくはC3—C6シクロアルケニルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「シクロアル

ケニルオキシ」を意味する。

本明細書中、「アルキルチオ」とは、硫黄原子に上記「アルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-ペンチルチオ、3-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、2-ヘキシルチオ、3-ヘキシルチオ、n-ヘプチルチオ、n-オクチルチオ等が挙げられる。好ましくは、C1-C6アルキルチオが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C4アルキルチオが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルチオ」を意味する。

本明細書中、「アルケニルチオ」とは、硫黄原子に上記「アルケニル」が1個置換した基を包含する。例えば、ビニルチオ、アリルチオ、1-プロペニルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、2-ヘキセニルチオ、2-ヘプテニルチオ、2-オクテニルチオ等が挙げられる。好ましくは、C2-C6アルケニルチオが挙げられる。さらに好ましくは、C2-C4アルケニルチオが挙げられる。その数の範囲の炭素数を有する「アルキケニルチオ」を意味する。

本明細書中、「アルキニルチオ」とは、硫黄原子に上記「アルキニル」が1個置換した基を包含する。例えば、エチニルチオ、1-プロピニルチオ、2-プロピニルチオ、2-ブチニルチオ、2-ペンチニルチオ、2-ヘキシニルチオ、2-ヘプチニルチオ、2-オクチニルチオ等が挙げられる。好ましくは、C2-C6アルキニルチオが挙げられる。さらに好ましくは、C2-C4アルキニルチオが挙げられる。その数の範囲の炭素数を有する「アルキニルチオ」を意味する。

本明細書中、「アルキルスルフィニル」とは、スルフィニルに上記「アルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、n-ペンチルスルフィニル、イソペンチルスルフィニル、2-ペンチルスルフィニル、3-ペンチルスルフィニル、n-ヘキシルスルフィニル、イソヘキシルスルフィニル、2-ヘキシルスルフィニル、3-ヘキシルスルフィニル、n-ヘプチルスルフィニル、n-オクチルスルフィ

ニル等が挙げられる。好ましくは、C1—C6アルキルスルフィニルが挙げられる。さらに好ましくは、C1—C4アルキルスルフィニルが挙げられる。

本明細書中、「アルキルスルホニル」とは、スルホニルに上記「アルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n—プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n—ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec—ブチルスルホニル、tert—ブチルスルニル、n—ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、2—ペンチルスルホニル、3—ペンチルスルホニル、n—ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、2—ヘキシルスルホニル、3—ヘキシルスルホニル、n—ヘプチルスルホニル、n—オクチルスルホニル等が挙げられる。好ましくは、C1—C6アルキルスルホニルが挙げられる。さらに好ましくは、C1—C4アルキルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「アルキルスルホニルオキシ」とは、酸素原子に上記「アルキルスルホニル」が1個置換した基を包含する。例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、n—プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、n—ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、sec—ブチルスルホニルオキシ、tert—ブチルスルニルオキシ、n—ペンチルスルホニルオキシ、イソペンチルスルホニルオキシ、2—ペンチルスルホニルオキシ、3—ペンチルスルホニルオキシ、n—ヘキシルスルホニルオキシ、イソヘキシルスルホニルオキシ、2—ヘキシルスルホニル、3—ヘキシルスルホニルオキシ、n—ヘプチルスルホニルオキシ、n—オクチルスルホニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、C1—C6アルキルスルホニルが挙げられる。さらに好ましくは、C1—C4アルキルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキルチオ」とは、硫黄原子に上記「シクロアルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ、シクロヘプチルチオ、シクロオクチルチオが挙げられる。好ましくはC3—C6シクロアルキルチオが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「シクロアルキルチオ」を意味する。

本明細書中、「シクロアルキルスルフィニル」とは、スルフィニルに上記「シクロアルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロピルスルフィニル、シクロブチル

スルフィニル、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニル、シクロヘプチルスルフィニル、シクロオクチルスルフィニルが挙げられる。好ましくはC3—C6シクロアルキルスルフィニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキルスルホニル」とは、スルホニルに上記「シクロアルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘプチルスルホニル、シクロオクチルスルホニルが挙げられる。好ましくはC3—C6シクロアルキルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキルスルホニルオキシ」とは、酸素原子に上記「シクロアルキルスルホニル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロピルスルホニルオキシ、シクロブチルスルホニルオキシ、シクロペンチルスルホニルオキシ、シクロヘキシルスルホニルオキシ、シクロヘプチルスルホニルオキシ、シクロオクチルスルホニルオキシが挙げられる。好ましくはC3—C6シクロアルキルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルケニルチオ」とは、硫黄原子に上記「シクロアルケニル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロペニルチオ、シクロブテニルチオ、シクロペンテニルチオ、シクロヘキセニルチオ、シクロヘプテニルチオ、シクロオクテニルチオが挙げられる。好ましくはC3—C6シクロアルケニルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「シクロアルケニルチオ」を意味する。

本明細書中、「シクロアルケニルスルフィニル」とは、スルフィニルに上記「シクロアルケニル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロペニルスルフィニル、シクロブテニルスルフィニル、シクロペンテニルスルフィニル、シクロヘキセニルスルフィニル、シクロヘプテニルスルフィニル、シクロオクテニルスルフィニルが挙げられる。好ましくはC3—C6シクロアルケニルスルフィニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルケニルスルホニル」とは、スルホニルに上記「シクロアルケニル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロペニルスルホニル、シクロブテニルスルホニル、シクロペンテニルスルホニル、シクロヘキセニルスルホニル、シクロヘプテニルスルホニル、シクロオクテニルスルホニルが挙げられる。好ましくはC3

—C6シクロアルケニルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルケニルスルホニルオキシ」とは、酸素原子に上記「シクロアルケニルスルホニル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロペニルスルホニルオキシ、シクロブテニルスルホニルオキシ、シクロペンテニルスルホニルオキシ、シクロヘキセニルスルホニルオキシ、シクロヘプテニルスルホニルオキシ、シクロオクテニルスルホニルオキシが挙げられる。好ましくはC3—C6シクロアルケニルスルホニルオキシが挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルキルオキシ」が1個置換した基を包含する。例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n—プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、n—ブチルオキシカルボニル、tert—ブチルオキシカルボニル、n—ペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、C1—C4アルキルオキシカルボニルが挙げられる。特に好ましくは、C1—C2アルキルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「アルケニルオキシカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルケニルオキシ」が1個置換した基を包含する。例えば、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1—プロペニルオキシカルボニル、2—ブテニルオキシカルボニル、2—ペンテニルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、C2—C4アルケニルオキシが挙げられる。

本明細書中、「アルキニルオキシカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルキニルオキシ」が1個置換した基を包含する。例えば、エチニルオキシカルボニル、1—プロピニルオキシカルボニル、2—プロピニルオキシカルボニル、2—ブチニルオキシカルボニル、2—ペンチニルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、C2—C4アルキニルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「アシリル」とは、アルキル部分が前記「アルキル」であるアルキルカルボニル、アルケニル部分が前記「アルケニル」であるアルケニルカルボニル、アルキニル部分が前記「アルキニル」であるアルキニルカルボニル、シクロアルキル部分が前記「シクロアルキル」であるシクロアルキルカルボニル、アリール部分が後記「アリール」であるアリールカルボニル、ヘテロアリール部分が後記「ヘテロアリール」であるヘ

テロアリールカルボニル、または非芳香族複素環基部分が後記「非芳香族複素環基」である非芳香族複素環基カルボニルを包含する。「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「シクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、および「非芳香族複素環基」はそれぞれ後述の「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、および「置換されていてもよい非芳香族複素環基」において例示された置換基によつて置換されていてもよい。例えば、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、シクロヘキシリカルボニル、ベンゾイル、ピリジンカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」とは、前記「アルキル」、前記「アルケニル」、前記「アルキニル」、前記「シクロアルキル」、前記「シクロアルキニル」、後記「アリール」、後記「ヘテロアリール」、前記「アシル」、前記「アルキルオキシカルボニル」、前記「アルケニルオキシカルボニル」、前記「アルキニルオキシカルボニル」、「アルキルスルホニル」、「アルケニルスルホニル」、「アルキニルスルホニル」、「アリールスルホニル」および／または前記「ヘテロアリールスルホニル」で1または2個所置換されていてもよいアミノを包含する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノ、メタンスルホニルアミノ等が挙げられる。好ましくはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メタンスルホニルアミノ等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル」とは、置換されていてもよいアミノ部分が前記「置換されていてもよいアミノ」である置換されていてもよいアミノカルボニルを包含する。例えば、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-ベンジルカルバモイル、N-アセチルカルバモイル、N-メチルスルホニルカルバモイル等が挙げられる。好ましくは、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-メチルスルホニルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル」とは、置換されていてもよいアミノ部分が前記「置換されていてもよいアミノ」である置換されていてもよいアミノスルホニルを包含する。例えば、スルファモイル、N-メチルスルファモイル、N, N-ジメチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N-フェニルスルファモイル、N-ベンジルスルファモイル、N-アセチルスルファモイル、N-メチルスルホニルスルファモイル等が挙げられる。好ましくは、スルファモイル、N-メチルスルファモイル、N, N-ジメチルスルファモイル、N-メチルスルホニルスルファモイル等が挙げられる。

本明細書中、「アルキレン」とは、炭素原子数が1～8個の直鎖状または分枝状のアルキレンを包含する。例えば、メチレン、エチレン、1-メチルエチレン、トリメチレン、1-メチルトリメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、C1-C4アルキレンが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C2アルキレンが挙げられる。

本明細書中、「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。これは前記「シクロアルキル」、前記「シクロアルケニル」、後記「非芳香族複素環基」と可能な全ての位置で縮合していてもよい。アリールが単環および縮合環のいずれである場合も、すべての可能な位置で結合しうる。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、テトラヒドロナフチル、1, 3-ベンゾデオキソリル、1, 4-ベンゾジオキサン二ル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられる。さらに好ましくは、フェニルが挙げられる。

本明細書中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>における「非芳香族複素環基」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子または窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル)、ピロリニル(例えば、3-ピロリニル)、イミダゾリジニル(例えば、2-イミダゾリジニル)、イミダゾリニル(例えば、イミダゾリニル)、ピラゾリジニル(例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル)、ピラゾリニル(例えば、ピラゾリニル)、ピペリジル(例えば、ピペリジノ、2-ピペリジル)、ピペラジニル(例えば、1-ピペラジニル)、インドリニル(例えば、1-インドリニル)、イソインドリニル

(例えば、イソインドリニル)、モルホリニル(例えば、モルホリノ、3—モルホリニル)等が挙げられる。

本明細書中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、および $R^{14}$ における「非芳香族複素環基」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子または窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5~7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル(例えば、1—ピロリジニル、2—ピロリジニル)、ピペリジル(例えば、ピペリジノ、2—ピペリジル)、ピペラジニル(例えば、1—ピペラジニル)、モルホリニル(例えば、モルホリノ、3—モルホリニル)等が挙げられる。

本明細書中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ における「ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子または窒素原子を環内に1個以上含む5~6員の芳香環を包含する。これは前記「シクロアルキル」、前記「アリール」、前記「非芳香族複素環基」、もしくは他のヘテロアリールと可能な全ての位置で縮合していくてもよい。ヘテロアリールが単環および縮合環のいずれである場合も、すべての可能な位置で結合しうる。例えば、ピロリル(例えば、1—ピロリル、2—ピロリル、3—ピロリル)、フリル(例えば、2—フリル、3—フリル)、チエニル(例えば、2—チエニル、3—チエニル)、イミダゾリル(例えば、2—イミダゾリル、4—イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1—ピラゾリル、3—ピラゾリル)、インチアゾリル(例えば、3—インチアゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3—イソキサゾリル)、オキサゾリル(例えば、2—オキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2—チアゾリル)、ピリジル(例えば、2—ピリジル、3—ピリジル、4—ピリジル)、ピラジニル(例えば、2—ピラジニル)、ピリミジニル(例えば、2—ピリミジニル、4—ピリミジニル)、ピリダジニル(例えば、3—ピリダジニル)、テトラゾリル(例えば、1H—テトラゾリル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4—オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(例えば、1, 3, 4—チアジアゾリル)、インドリジニル(例えば、2—インドリジニル、6—インドリジニル)、イソインドリル(例えば、2—イソインドリル)、インドリル(例えば、1—インドリル、2—インドリル、3—インドリル)、インダゾリル(例えば、3—インダゾリル)、ブリニル(例えば、8—ブリニル)、キノリジニル(例えば、2—キノリジニル)、イソキノリル(例えば、3—イソキノリル)、キノリル(例えば、2—キノリル、5—キノリル)、フタラジニル(例えば、1—フタラジニル)、ナフチリジニル(例えば、2—ナフチリジニル)、キノ

ラニル(例えば、2-キノラニル)、キナゾリニル(例えば、2-キナゾリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル)、ブテリジニル(例えば、2-ブテリジニル)、カルバゾリル(例えば、2-カルバゾリル、4-カルバゾリル)、フェナントリジニル(例えば、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル)、アクリジニル(例えば、1-アクリニジル、2-アクリニジル)、ジベンゾフラニル(例えば、1-ジベンゾフラニル、2-ジベンゾフラニル)、ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾイソキサゾリル(例えば、3-ベンゾイソキサゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例えば、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾオキサジアゾリル(例えば、4-ベンゾオキサジアゾリル)、ベンゾイソチアゾリル(例えば、3-ベンゾイソチアゾリル)、ベンゾチアゾリル(例えば、2-ベンゾチアゾリル)、ベンゾフリル(例えば、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾチエニル)、ジベンゾチエニル(例えば、2-ジベンゾチエニル)、ベンゾジオキソリル(例えば、1, 3-ベンゾジオキソリル)等が挙げられる。

本明細書中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>、およびR<sup>14</sup>における「ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子または窒素原子を環内に1個以上含む5~6員の芳香環を包含する。これは前記「シクロアルキル」、前記「アリール」、前記「非芳香族複素環基」、もしくは他のヘテロアリールと可能な全ての位置で縮合していくてもよい。ヘテロアリールが単環および縮合環のいずれである場合も、すべての可能な位置で結合しうる。例えば、フリル(例えば、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル)、イミダゾリル(例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル)、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル)、ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾイソキサゾリル(例えば、3-ベンゾイソキサゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例えば、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾフリル(例えば、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(

例えば、2-ベンゾチエニル)等が挙げられる。

本明細書中、「アリールオキシ」とは、酸素原子に前記「アリール」が1個置換した基を包含する。例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「アリールチオ」とは、硫黄原子に前記「アリール」が1個置換した基を包含する。例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「アリールスルフィニル」とは、スルフィニルに前記「アリール」が1個置換した基を包含する。例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

本明細書中、「アリールスルホニル」とは、スルホニルに前記「アリール」が1個置換した基を包含する。例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中、「アリールスルホニルオキシ」としては、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールオキシ」とは、酸素原子に前記「ヘテロアリール」が1個置換した基を包含する。例えば、ピロリルオキシ、フリルオキシ、チエニルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、イソキサゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、テトラゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、インドリジニルオキシ、イソインドリルオキシ、インドリルオキシ、インダゾリルオキシ、プリニルオキシ、キノリジニルオキシ、イソキノリルオキシ、キノリルオキシ、フタラジニルオキシ、ナフチリジニルオキシ、キノラニルオキシ、キナゾリニルオキシ、シンノリニルオキシ、プテリジニルオキシ、カルバゾリルオキシ、フェナントリジニルオキシ、アクリジニルオキシ、ジベンゾフラニルオキシ、ベンゾイミダゾリルオキシ、ベンゾインキサゾリルオキシ、ベンゾオキサゾリルオキシ、ベンゾオキサジアゾリルオキシ、ベンゾインチアゾリルオキシ、ベンゾチアゾリルオキシ、ベンゾフリルオキシ、ベンゾチエニルオキシ、ジベンゾチエニルオキシ、ベンゾジオキソリルオキシ等が挙げられる。好ましくは、フリルオキシ、チエニルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、イソキサゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、ピ

リジルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピリダジニルオキシ等が挙げられる

本明細書中、「ヘテロアリールチオ」とは、硫黄原子に前記「ヘテロアリール」が1個置換した基を包含する。例えば、ピロリルチオ、フリルチオ、チエニルチオ、イミダゾリルチオ、ピラゾリルチオ、インチアゾリルチオ、インキサゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チアゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラジニルチオ、ピリミジニルチオ、ピリダジニルチオ、テトラゾリルチオ、オキサジアゾリルチオ、チアジアゾリルチオ、インドリジニルチオ、イソインドリルチオ、インドリルチオ、インダゾリルチオ、プリニルチオ、キノリジニルチオ、インキノリルチオ、キノリルチオ、フタラジニルチオ、ナフチリジニルチオ、キノラニルチオ、キナゾリニルチオ、シンノリニルチオ、プテリジニルチオ、カルバゾリルチオ、フェナントリジニルチオ、アクリジニルチオ、ジベンゾフラニルチオ、ベンゾイミダゾリルチオ、ベンゾインキサゾリルチオ、ベンゾオキサゾリルチオ、ベンゾオキサジアゾリルチオ、ベンゾインチアゾリルチオ、ベンゾチアゾリルチオ、ベンゾフリルチオ、ベンゾチエニルチオ、ジベンゾチエニルチオ、ベンゾジオキソリルチオ等が挙げられる。好ましくは、フリルチオ、チエニルチオ、イミダゾリルチオ、ピラゾリルチオ、インチアゾリルチオ、インキサゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チアゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラジニルチオ、ピリミジニルチオ、ピリダジニルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールスルフィニル」とは、スルフィニルに前記「ヘテロアリール」が1個置換した基を包含する。例えば、ピロリルスルフィニル、フリルスルフィニル、チエニルスルフィニル、イミダゾリルスルフィニル、ピラゾリルスルフィニル、インチアゾリルスルフィニル、インキサゾリルスルフィニル、オキサゾリルスルフィニル、チアゾリルスルフィニル、ピリジルスルフィニル、ピラジニルスルフィニル、ピリミジニルスルフィニル、ピリダジニルスルフィニル、テトラゾリルスルフィニル、オキサジアゾリルスルフィニル、チアジアゾリルスルフィニル、インドリジニルスルフィニル、イソインドリルスルフィニル、インドリルスルフィニル、インダゾリルスルフィニル、プリニルスルフィニル、キノリジニルスルフィニル、インキノリルスルフィニル、キノリルスルフィニル、フタラジニルスルフィニル、ナフチリジニルスルフィニル、キノラニルスルフィニル、キナゾリニルスルフィニル、シンノリニルスルフィニル、プテリジニルスルフィニル、カルバゾリルスルフィ

ニル、フェナントリジニルスルフィニル、アクリジニルスルフィニル、ジベンゾフラニルスルフィニル、ベンゾイミダゾリルスルフィニル、ベンゾイソキサゾリルスルフィニル、ベンゾオキサゾリルスルフィニル、ベンゾオキサジアゾリルスルフィニル、ベンゾイソチアゾリルスルフィニル、ベンゾチアゾリルスルフィニル、ベンゾフリルスルフィニル、ベンゾチエニルスルフィニル、ジベンゾチエニルスルフィニル、ベンゾジオキソリルスルフィニル等が挙げられる。好ましくは、フリルスルフィニル、チエニルスルフィニル、イミダゾリルスルフィニル、ピラゾリルスルフィニル、イソチアゾリルスルフィニル、イソキサゾリルスルフィニル、オキサゾリルスルフィニル、チアゾリルスルフィニル、ピリジルスルフィニル、ピラジニルスルフィニル、ピリミジニルスルフィニル、ピリダジニルスルフィニル等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールスルホニル」とは、スルホニルに前記「ヘテロアリール」が1個置換した基を包含する。例えば、ピロリルスルホニル、フリルスルホニル、チエニルスルホニル、イミダゾリルスルホニル、ピラゾリルスルホニル、イソチアゾリルスルホニル、イソキサゾリルスルホニル、オキサゾリルスルホニル、チアゾリルスルホニル、ピリジルスルホニル、ピラジニルスルホニル、ピリミジニルスルホニル、ピリダジニルスルホニル、テトラゾリルスルホニル、オキサジアゾリルスルホニル、チアジアゾリルスルホニル、インドリジニルスルホニル、イソインドリルスルホニル、インドリルスルホニル、インダゾリルスルホニル、プリニルスルホニル、キノリジニルスルホニル、イソキノリルスルホニル、キノリルスルホニル、フタラジニルスルホニル、ナフチリジニルスルホニル、キノラニルスルホニル、キナゾリニルスルホニル、シンノリニルスルホニル、プテリジニルスルホニル、カルバゾリルスルホニル、フェナントリジニルスルホニル、アクリジニルスルホニル、ジベンゾフラニルスルホニル、ベンゾイミダゾリルスルホニル、ベンゾイソキサゾリルスルホニル、ベンゾオキサゾリルスルホニル、ベンゾオキサジアゾリルスルホニル、ベンゾイソチアゾリルスルホニル、ベンゾチアゾリルスルホニル、ベンゾフリルスルホニル、ベンゾチエニルスルホニル、ジベンゾチエニルスルホニル、ベンゾジオキソリルスルホニル等が挙げられる。好ましくは、フリルスルホニル、チエニルスルホニル、イミダゾリルスルホニル、ピラゾリルスルホニル、イソチアゾリルスルホニル、イソキサゾリルスルホニル、オキサゾリルスルホニル、チアゾリルスルホニル、ピリジルスルホニル

ル、ピラジニルスルホニル、ピリミジニルスルホニル、ピリダジニルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールスルホニルオキシ」とは、酸素原子に前記「ヘテロアリールスルホニル」が1個置換した基を包含する。例えば、ピロリルスルホニルオキシ、フリルスルホニルオキシ、チエニルスルホニルオキシ、イミダゾリルスルホニルオキシ、ピラゾリルスルホニルオキシ、イソチアゾリルスルホニルオキシ、イソキサゾリルスルホニルオキシ、オキサゾリルスルホニルオキシ、チアゾリルスルホニルオキシ、ピリジルスルホニルオキシ、ピラジニルスルホニルオキシ、ピリミジニルスルホニルオキシ、ピリダジニルスルホニルオキシ、テトラゾリルスルホニルオキシ、オキサジアゾリルスルホニルオキシ、チアジアゾリルスルホニルオキシ、インドリジニルスルホニルオキシ、イソインドリルスルホニルオキシ、インドリルスルホニルオキシ、インダゾリルスルホニルオキシ、ブリニルスルホニルオキシ、キノリジニルスルホニルオキシ、イソキノリルスルホニルオキシ、キノリルスルホニルオキシ、フタラジニルスルホニルオキシ、ナフチリジニルスルホニルオキシ、キノラニルスルホニルオキシ、キナゾリニルスルホニルオキシ、シンノリニルスルホニルオキシ、プテリジニルスルホニルオキシ、カルバゾリルスルホニルオキシ、フェナントリジニルスルホニルオキシ、アクリジニルスルホニルオキシ、ジベンゾフラニルスルホニルオキシ、ベンゾイミダゾリルスルホニルオキシ、ベンゾイソキサゾリルスルホニルオキシ、ベンゾオキサゾリルスルホニルオキシ、ベンゾオキサジアゾリルスルホニルオキシ、ベンゾイソチアゾリルスルホニルオキシ、ベンゾチアゾリルスルホニルオキシ、ベンゾフリルスルホニルオキシ、ベンゾチエニルスルホニルオキシ、ジベンゾチエニルスルホニルオキシ、ベンゾジオキソリルスルホニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、フリルスルホニルオキシ、チエニルスルホニルオキシ、イミダゾリルスルホニルオキシ、ピラゾリルスルホニルオキシ、イソチアゾリルスルホニルオキシ、イソキサゾリルスルホニルオキシ、オキサゾリルスルホニルオキシ、チアゾリルスルホニルオキシ、ピリジルスルホニルオキシ、ピラジニルスルホニルオキシ、ピリミジニルスルホニルオキシ、ピリダジニルスルホニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「芳香族炭素環」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭素環を包含する。例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環等が挙げられる。好ましくは

、ベンゼン環が挙げられる。

本明細書中、「芳香族複素環」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族複素環を包含する。例えば、ピロール環、フラン環、チオフェン環、ピラゾール環、イミダゾール環、イソチアゾール環、イソキサゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、テトラゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、インドリジン環、イソインドール環、インドール環、インダゾール環、プリン環、キノリジン環、イソキノリン環、キノリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノラン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環、カルバゾール環、フェナントリジン環、アクリジン環、ジベンゾフラン環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾイソキサゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾオキサジアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ジベンゾチオフェン環、ベンゾジオキソラ環等が挙げられる。好ましくは、ピリジン環、フラン環、チオフェン環が挙げられる。

本明細書中、「C1—C6アルキレン」とは、炭素数1～6の直鎖状又は分枝状のアルキレンを包含し、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。好ましくは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  $\text{CH}_2-$ が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルキレン」とは、上記「アルキル」で置換されていてもよいヘテロ原子が、1～2個介在してもよい炭素数1～6の直鎖状又は分枝状のアルキレンを包含し、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。好ましくは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ が挙げられる。

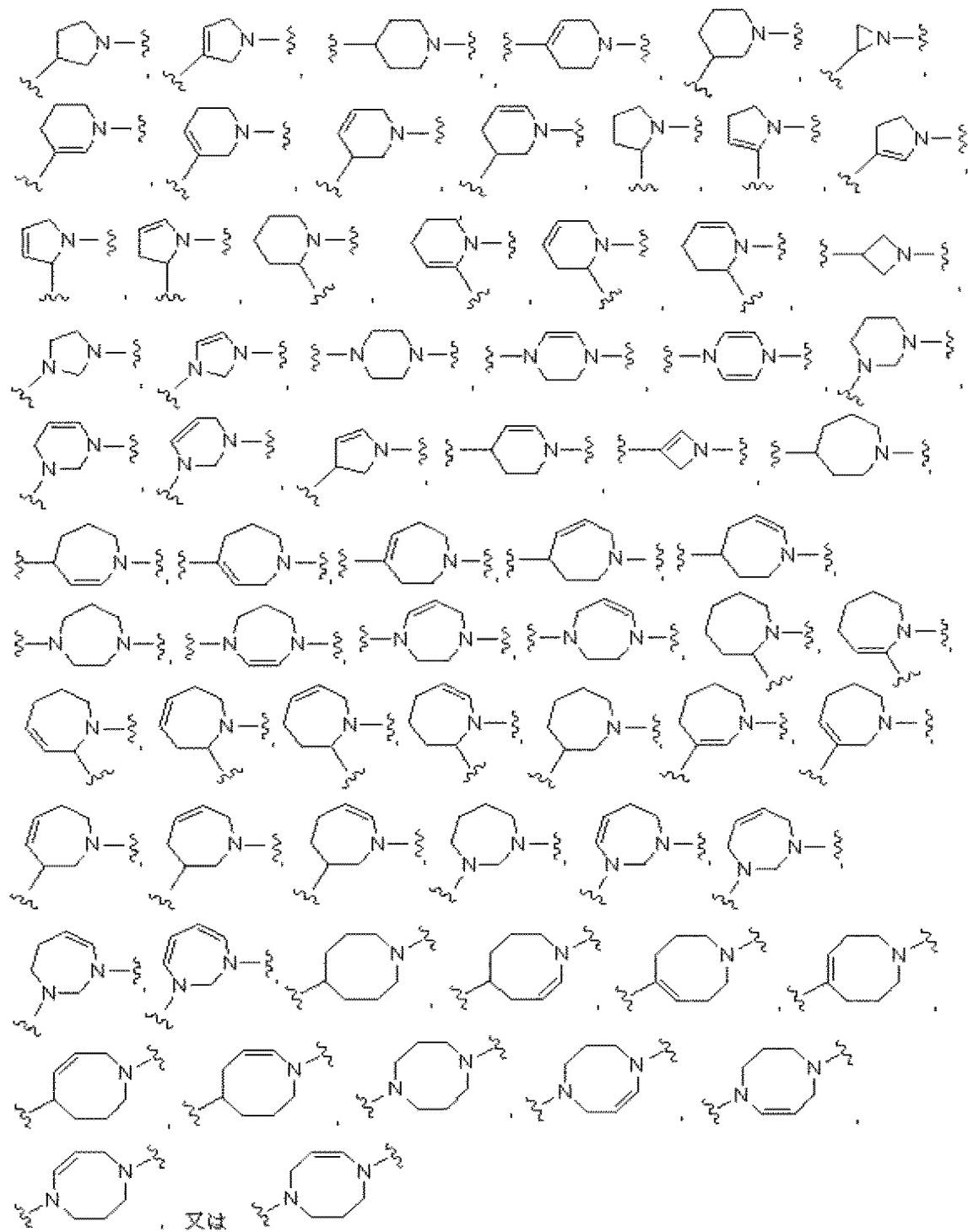
本明細書中、「ヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルケニレン」とは、上記「アル

キル」で置換されていてもよいヘテロ原子が、1～2個介在してもよい炭素数2～6の直鎖状又は分枝状のアルケニレンを包含し、例えば、 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHO}-$ 、 $-\text{OCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHS}-$ 、 $-\text{SCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHNH}-$ 、 $-\text{NHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 等が挙げられる。好ましくは、 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ である。

本明細書中、「ヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルキニレン」とは、上記「アルキル」で置換されていてもよいヘテロ原子が、1～2個介在してもよい炭素数2～6の直鎖状又は分枝状のアルキニレンを包含し、例えば、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SC}_2\text{H}\text{C}\equiv\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$ 等が挙げられる。好ましくは、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CC}_2\text{H}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$ である。

本明細書中、「3～8員の含窒素非芳香族複素環」とは、例えば式：

[化10]



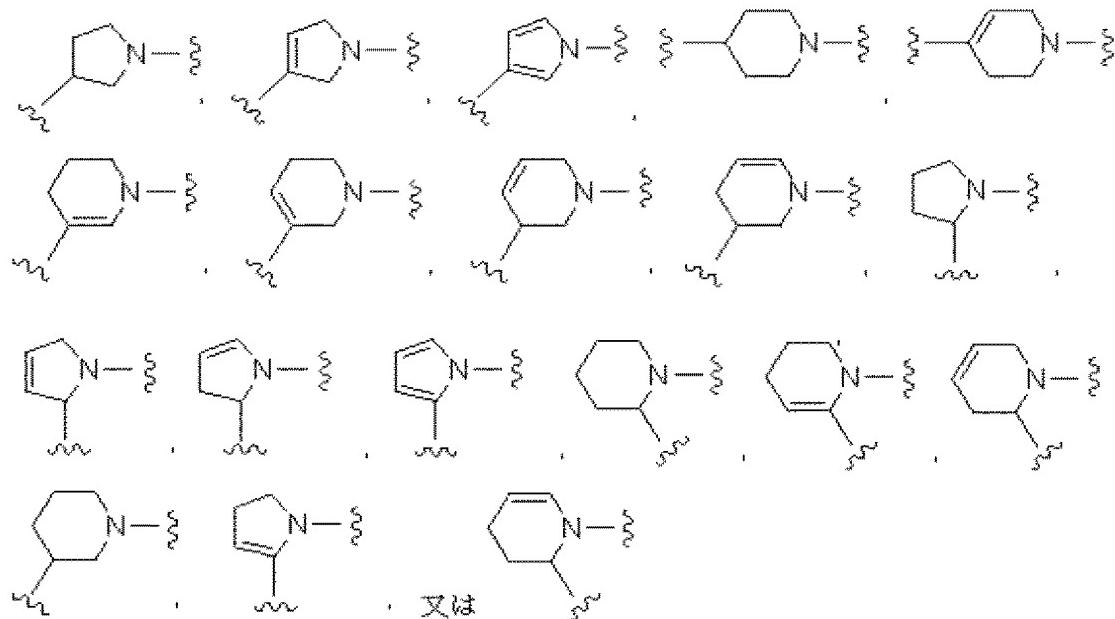
で表わされる環等が挙げられる。

本明細書中、「3～8員の含窒素芳香族複素環」とは、窒素原子を環内に1個以上、さらに酸素原子および／または硫黄原子を含んでいてもよい3～8員の芳香族複素

環を包含する。例えば、ピロリル(例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル)、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル)、イソキサンゾリル(例えば、3-イソキサンゾリル)、オキサンゾリル(例えば、2-オキサンゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、テトラゾリル(例えば、1H-テトラゾリル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル)等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロ原子として窒素原子を1個のみ含有する5~6員の含窒素複素環」とは、例えば式：

[化11]



で表わされる環等が挙げられる。

[0007] 本明細書中、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルキルオキシ」、「置換されていてもよいアルキルチオ」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」、「置換されていてもよいアルキルスルホニル」、「置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ」、および「置換されていてもよいアルキルオキカルボニル」

における置換基としては、シクロアルキル、ヘテロ原子が1～2個介在していてよいアルキレン、ヒドロキシ、オキソ、置換基群Aにより1～3箇所置換されていてよいアルキルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、置換されていてよいアミノ、置換されていてよいカルバモイル、アシリル、置換基群Bにより1～3箇所置換されていてよいアリール(例えば、フェニル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてよいヘテロアリール(例えば、ピリジル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてよい置換されていてよい非芳香族複素環基(例えば、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル)、置換基群Bにより1～3箇所置換されていてよいアリールオキシ(例えば、フェニルオキシ)、アルキルスルホニル等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1～3個置換しうる。

本明細書中、「置換されていてよいアルケニル」、「置換されていてよいアルキニル」、「置換されていてよいアルケニルオキシ」、「置換されていてよいアルキニルオキシ」、「置換されていてよいアルケニルチオ」、「置換されていてよいアルキニルチオ」、「置換されていてよいアルケニルオキシカルボニル」、「置換されていてよいアルケニルオキシカルボニル」、「置換されていてよいシクロアルキル」、「置換されていてよいシクロアルケニル」、「置換されていてよいシクロアルキルオキシ」、「置換されていてよいシクロアルケニルオキシ」、「置換されていてよいシクロアルキルチオ」、「置換されていてよいシクロアルケニルチオ」、「置換されていてよいシクロアルキルスルフィニル」、「置換されていてよいシクロアルケニルスルフィニル」、「置換されていてよいシクロアルキルスルホニル」、「置換されていてよいシクロアルケニルスルホニル」、「置換されていてよいシクロアルケニルスルホニルオキシ」、「置換されていてよいアルケニルオキシカルボニル」、「置換されていてよいC1～C6アルキレン」、「置換されていてよいアルキレン」、「置換されていてよいアルケニレン」、および「置換されていてよいアルキニレン」における置換基としては、置換基群Dにより1～3箇所置換されていてよいアルキル、シクロアルキル、ヘテロ原子が1～2個介在していてよいアルキレン、ヒドロキシ、オキソ、置換基群Aにより1～3箇所置換されていてよ

いアルキルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、アシル、アシルオキシ、置換基群Bにより1～3箇所置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてもよいヘテロアリール(例えば、ピリジル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてもよい非芳香族複素環基(例えば、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてもよいアリールオキシ(例えば、フェニルオキシ)、アルキルスルホニル等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

本明細書中、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいフェノキシ」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいフェニルチオ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいアリールスルフィニル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ」、および「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における置換基としては、置換基群Dにより1～3箇所置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、置換基群Aにより1～3箇所置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Bにより1～3箇所アリールオキシ(例えば、フェノキシ)、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アシル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換基群Bにより1～3箇所置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてもよいヘテロアリール(例えば、ピリジル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてもよい非芳香族複素環基(例えば、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル)等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

置換基群Aは、ハロゲン原子および置換基群Bにより1～3箇所置換されていてもよいフェニル。

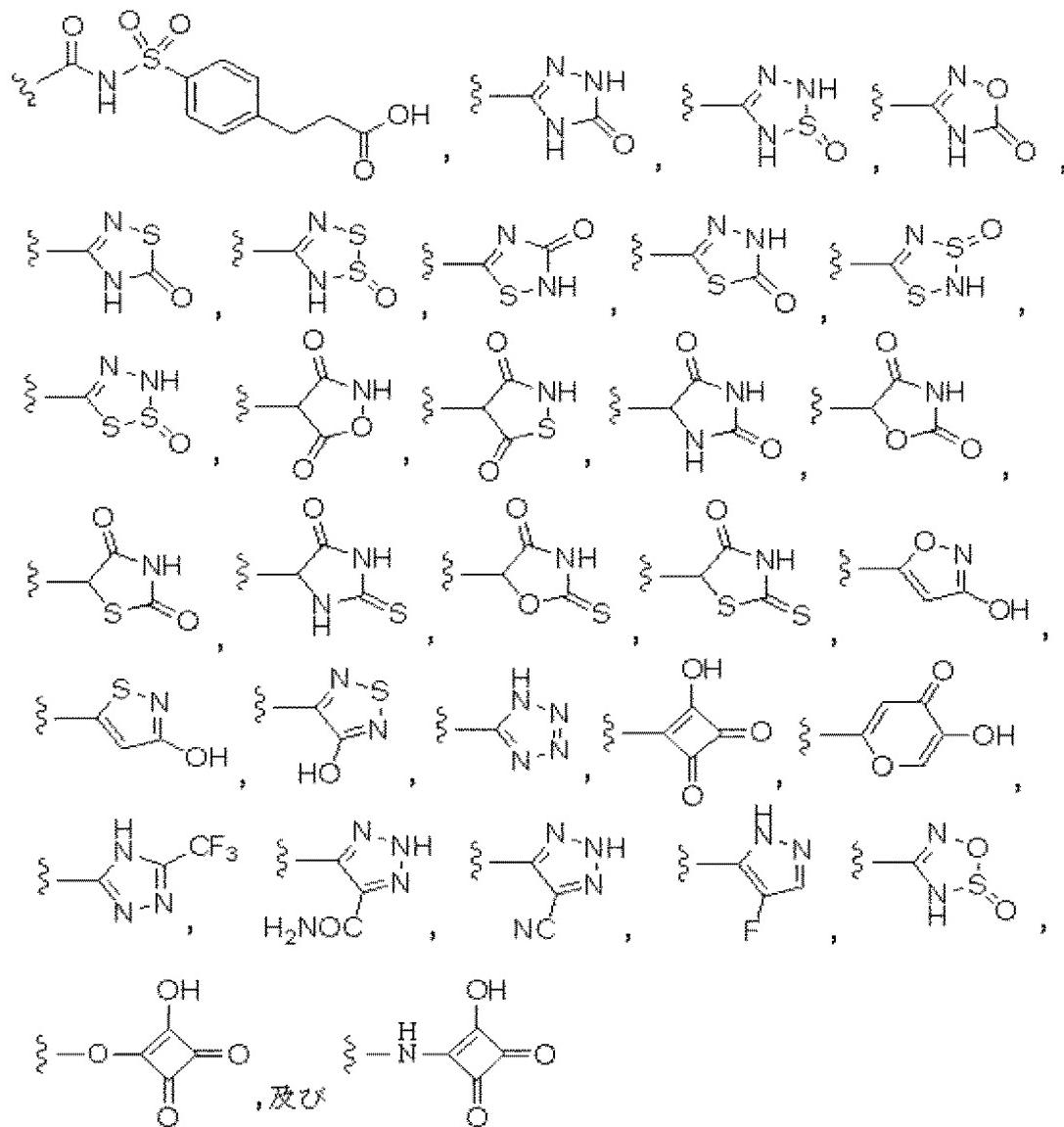
置換基群Bは、ハロゲン原子、アルキル、アルキルオキシ、シアノおよびニトロ。

置換基群Cは、ハロゲン原子およびアルキル。

置換基群Dは、ハロゲン原子およびアルキルオキシ。

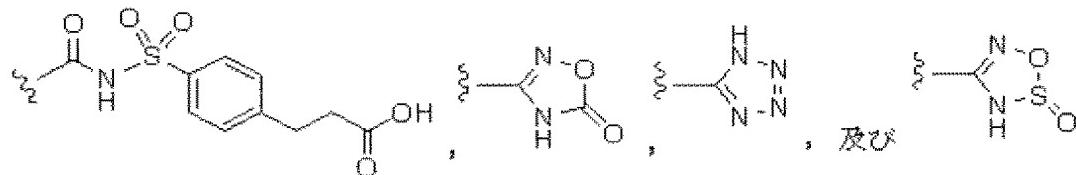
本明細書中、「カルボキシ等価体」とは、生物学的等価体を意味し、カルボキシと同様の極性効果を持つ置換基を包含する。例えば、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $-CONHOMe$ 、 $-CONHOt-Bu$ 、 $-CONHOCH_2Ph$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONMe_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(O)H(OEt)$ 、 $-P(=O)(OH)NH_2$ 、 $-P(=O)(OH)NHMe$ 、 $-CONHSO_2Ph$ 、 $-SO_2NHCOMe$ 、 $-SO_2NHCOPh$ 、式：

[化12]



等が挙げられる。好ましくは、 $-\text{CONHOt-Bu}$ 、 $-\text{CONHOCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOMe}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOPh}$ 、式:

[化13]



等が挙げられる。

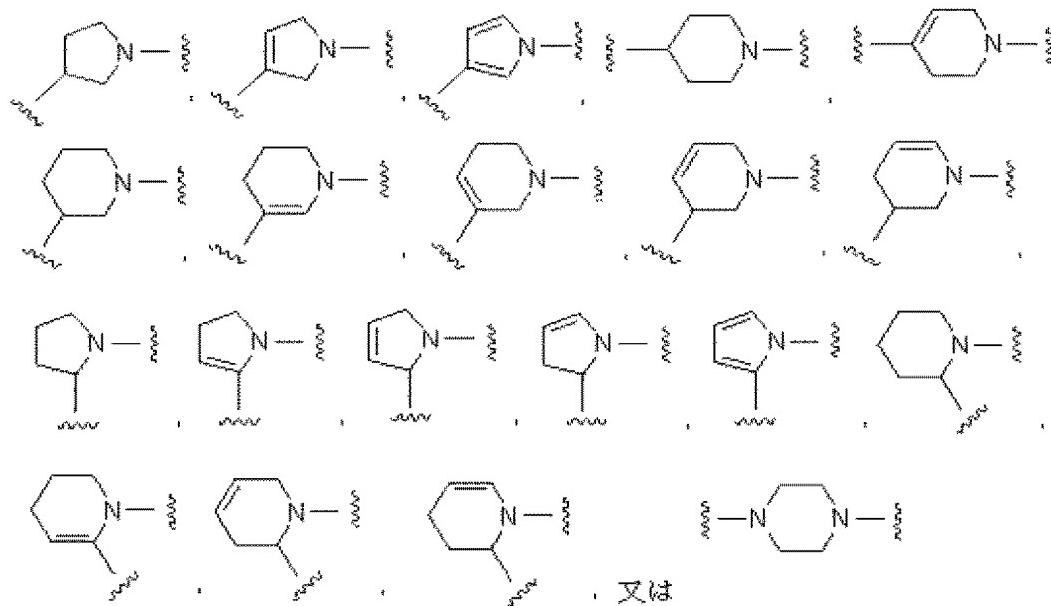
[0008] 一般式(I)で示される化合物において、環A、環B、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^9$ 、M、Y、 $\text{L}^1$ 、 $\text{L}^2$ 、 $\text{L}^3$ 、q

、およびnの好ましい置換基の群を(Ia)～(IIk)で示す。それらの可能な組合せの化合物が好ましい。上記一般式(I)における置換基として示したが、一般式(I-b)における該当する各置換基にも適用できる。

環Aは、(Ia)ベンゼン環、フラン環、チオフェン環又はピリジン環が好ましく、さらに、(Ib)ベンゼン環又はピリジン環が好ましい。

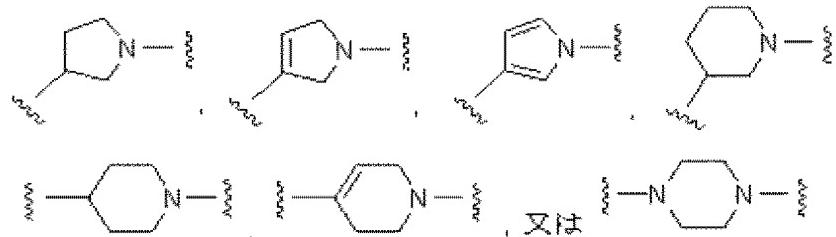
環Bは、(Ic)式：

[化14]



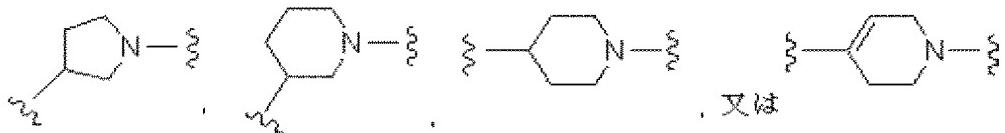
で表わされる環が好ましく、さらに、(Id)式：

[化15]



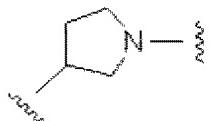
で表わされる環が好ましく、さらに、(Ie)式：

[化16]



で表わされる環が好ましく、(If)式：

[化17]



で表わされる環がもっとも好ましい。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ はそれぞれ独立して、(Ig)水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールが好ましく、さらに、(Ih)水素原子、ハロゲン原子、又は置換されていてもよいアルキルが好ましく、(II)水素原子がもっとも好ましい。

$R^3$ は、(Ij)水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基が好ましく、さらに、(Ik)ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基がもっとも好ましい。

$R^6$ は、(Im)C2—C6アルキルオキシ、置換されたC1—C6アルキルオキシ、C2—C6アルキルチオ、又は置換されたC1—C6アルキルチオが好ましく、さらに、(In)C2—C4アルキルオキシ又はC2—C4アルキルチオが好ましく、(Io)C2—C4アルキルオキシがもっとも好ましい。

$R^7$ は、(Ip)ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていても

よいヘテロアリールが好ましく、さらに、(Iq)ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールが好ましく、(Ir)ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアルキルオキシがもっとも好ましい。

R<sup>8</sup>は、(Is)置換されていてもよいアルキル又はオキソが好ましく、さらに、(It)アルキルが好ましい。

R<sup>9</sup>は、(Iu)カルボキシ又はカルボキシ等価体が好ましく、さらに、(Iv)カルボキシが好ましい。

Mは、(Iw)カルボニル又はスルホニルが好ましく、さらに、(Ix)カルボキシが好ましい。

Yは、(Iy)単結合又はアルキレンが好ましく、さらに、(Iz)単結合が好ましい。

L<sup>1</sup>は、(IIa)単結合、アルキレン、又はNHが好ましく、さらに、(IIb)単結合が好ましい。

L<sup>2</sup>は、(IIc)単結合、アルキレン、又はNHが好ましく、さらに、(IId)単結合が好ましい。

L<sup>3</sup>は、(IIe)ヘテロ原子が1～2個介在してもよい置換されていてもよいアルキレンが好ましく、さらに、(IIIf)置換されていてもよいC1～C6アルキレンが好ましく、(IIg)メチレンがもっとも好ましい。

nは、(IIh)O又は1が好ましく、さらに、(IIi)Oが好ましい。

qは、(IIj)0、1、又は2が好ましく、さらに、(IIk)0又は1が好ましい。

また、一般式(II)で示される化合物において、環C、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>～R<sup>14</sup>、M、Y、Z、L<sup>4</sup>、nおよびqの好ましい置換基の群を上記(Id)～上記(It)、上記(Iw)～上記(Iy)、上記(IIe)～上記(IIk)、および(III)～(IIIm)で示す。それらの可能な組合せの化合物が好ましい。上記一般式(II)における置換基として示したが、一般式(II-b)における該当する各置換基にも適用できる。

環Cは、上記(Id)が好ましく、さらに、上記(Ie)が好ましく、上記(If)がもっとも好ましい。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、上記(Ig)が好ましく、さらに、上記(Ih)

が好ましく、上記(Ii)がもっとも好ましい。

R<sup>3</sup>は、上記(Ij)が好ましく、さらに、上記(Ik)が好ましく、上記(II)がもっとも好ましい。  
。

R<sup>12</sup>は、上記(Im)が好ましく、さらに、上記(In)が好ましく、上記(Io)がもっとも好ましい。

R<sup>13</sup>は、上記(IP)が好ましく、さらに、上記(Iq)が好ましく、上記(Ir)がもっとも好ましい。

R<sup>14</sup>は、上記(Is)が好ましく、さらに、上記(It)が好ましい。

Mは、上記(Iw)が好ましく、さらに、上記(Ix)が好ましい。

Yは、上記(Iy)が好ましく、さらに、上記(Iz)が好ましい。

Zは、(III)CH又はNが好ましく、さらに、(IIIm)CHが好ましい。

L<sup>4</sup>は、上記(IIe)が好ましく、さらに、上記(IIf)が好ましく、上記(IIg)がもっとも好ましい。

nは、上記(IIh)が好ましく、さらに、上記(IIi)が好ましい。

qは、上記(IIj)が好ましく、さらに、上記(IIk)が好ましい。

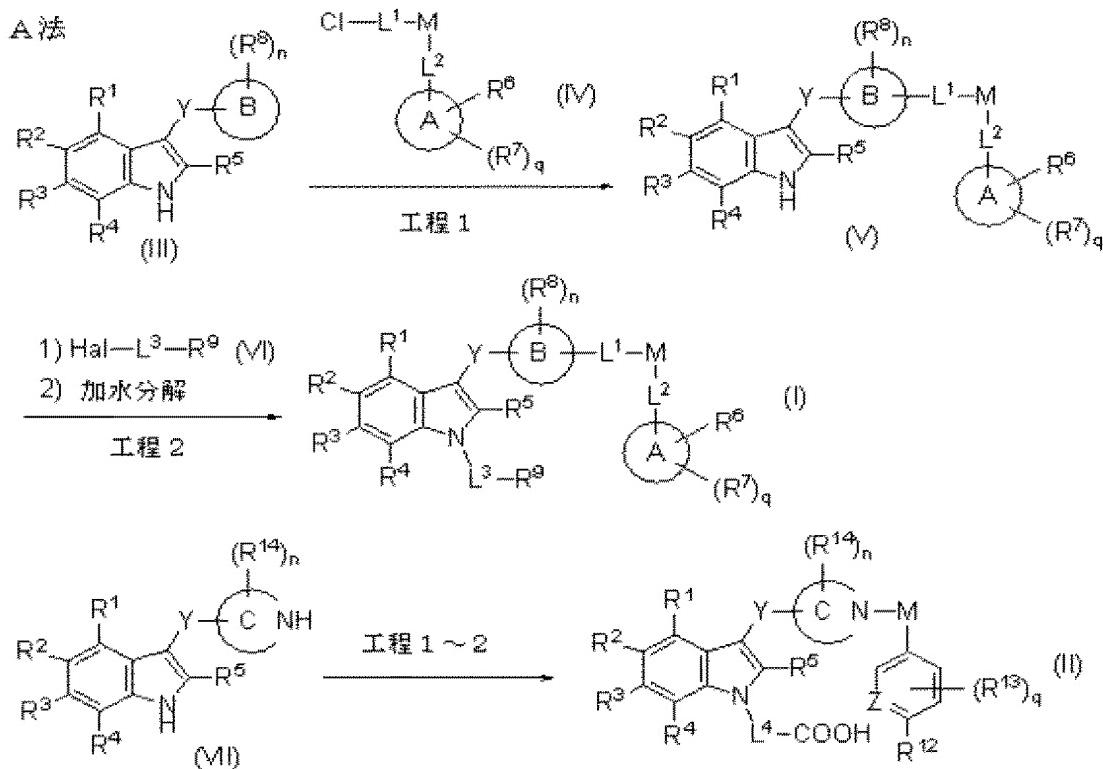
## 発明の効果

[0009] 本発明化合物は、優れたDP受容体アンタゴニスト活性を有し、安全性も高いことから、医薬品、とりわけアレルギー疾患治療剤として有用である。

## 発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明に係る化合物は、テトラヘドロン(Tetrahedron)、2001年、第57巻、p. 2039–2049およびWO2003/097598に記載の方法に準じて、以下に示すA法またはB法によって製造することができる。なお、一般式(I)～(IX)、一般式(I-b)、および一般式(II-b)の構造式は、ラセミ体または光学活性体を包含している。

[化18]



(式中、環A、環B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、M、Y、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、及びL<sup>3</sup>は前記1)と同意義; 環C、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、L<sup>4</sup>、及びZは前記13)と同意義環; Halはハログン原子、アルキルスルホニルオキシ)

工程1は式(III)で表される化合物と、式(IV)で表される化合物とを縮合させ式(V)で表される化合物を製造する工程である。

不活性溶媒中、反応温度0°C～80°Cで、反応時間は5分～48時間、式(IV)で表される化合物は式(III)で表される化合物に対して1～5当量用いて反応することができる。

1当量から5当量の塩基の存在下に反応を行ってもよい。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどが好ましい。

不活性溶媒としては、ピリジン、アセトニトリル、塩化メチレン、テトラヒドロフランなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

工程2は式(V)で表される化合物と、式(VI)で表される化合物とを縮合させた後、加水分解して式(I)で表される化合物を製造する工程である。

縮合反応では、不活性溶媒中、塩基存在下、反応温度0°C～100°Cで、反応時間は5分～48時間、式(IV)で表される化合物は式(III)で表される化合物に対して1～5当量用いて反応することができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、炭酸カリウム等が好ましい。塩基は式(VI)で表される化合物に対して1～5当量用いることができる。

また、0.1当量から1当量の相関移動触媒、例えば、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化ベンジルトリブチルアンモニウム等を用いてもよい。

不活性溶媒としては、ピリジン、アセトニトリル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

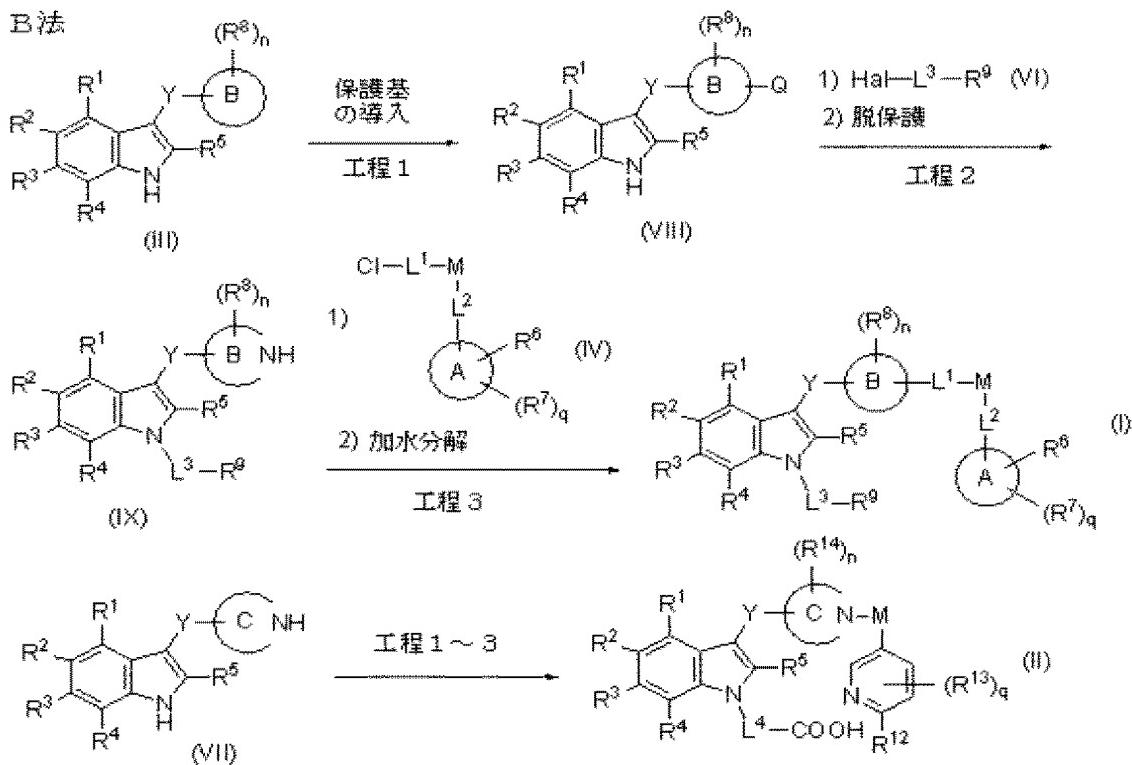
加水分解反応は、塩基を式(VI)で表される化合物に対して1～5当量用い、不活性溶媒中で、反応温度0°C～100°Cで、反応時間は5分～48時間で行うことができる。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が好ましい。

不活性溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフランなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

また、同様に式(VII)で表される化合物から工程1～2を経て(II)で表される化合物を製造することができる。

[化19]



(式中、環A、環B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、M、Y、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、及びL<sup>3</sup>は前記1)と同意義; 環C、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、L<sup>4</sup>、及びZは前記13)と同意義環; Halはハログン原子又はアルキルスルホニルオキシ; Qは保護基)

工程1は式(III)で表わされる化合物のアミノを保護し、式(VIII)で表わされる化合物を製造する工程である。

PROTECTIVE GROUP IN ORGANIC SYNTHESIS, JOHN WILEY & SONS, INC. 等に記載の方法によりt-ブロキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル等で保護する。

工程2は式(VIII)で表される化合物と、式(VI)で表される化合物とを縮合させた後、脱保護して式(IX)で表される化合物を製造する工程である。

縮合反応では、不活性溶媒中、塩基存在下、反応温度0°C~100°Cで、反応時間は5分~48時間、式(IV)で表される化合物は式(III)で表される化合物に対して1~5当量用いて反応することができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブロキシカリウム、炭酸カリウム等が好ましい。塩基は式(Vi)で表される化合物に対して1~5当量用いることができ

る。

また、0.1当量から1当量の相関移動触媒、例えば、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化ベンジルトリブチルアンモニウム等を用いてもよい。

不活性溶媒としては、ピリジン、アセトニトリル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

脱保護反応は、通常の脱保護条件下、保護基であるQを除去する。

工程2は、式(IX)で表される化合物と、式(IV)で表される化合物とを縮合させた後、加水分解して式(I)で表される化合物を製造する工程である。

不活性溶媒中、反応温度0°C~80°Cで、反応時間は5分~48時間、式(IV)で表される化合物は式(IX)で表される化合物に対して1~5当量用いて反応することができる。

1当量から5当量の塩基の存在下に反応を行ってもよい。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどが好ましい。

不活性溶媒としては、ピリジン、アセトニトリル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン  
加水分解反応は、塩基を式(IX)で表される化合物に対して1~5当量用い、不活性溶媒中で、反応温度0°C~100°Cで、反応時間は5分~48時間で行うことができる。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が好ましい。

不活性溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフランなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

また、同様に式(VII)で表される化合物から工程1~3を経て(II)で表される化合物を製造することができる。

[0011] 本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含する。有機溶媒との溶媒和物を形成する時は、任意の数の有機溶媒分子と配位してい

てもよい。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していくてもよい。水和物が好ましい。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその溶媒和物も包含される。例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウム等)、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等)、および有機酸(酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れたDP受容体拮抗作用を示す。したがって、本発明医薬組成物は、アレルギー性疾患(例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギーなど)、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、肺気腫、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、痒みを伴う疾患(例えばアトピー性皮膚炎、蕁麻疹等)、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患(白内障、網膜剥離等)、脳障害(例えば脳血管障害、退行性脳障害、脱髓疾患など)、睡眠覚醒障害、チャーグ・ストラウス症候群、丘疹性皮膚炎(糸状虫症など)、脈管炎、多発性動脈炎、皮膚好酸性肉芽腫、自己免疫疾患(例えば多発性硬化症、移植片拒絶など)、好酸球性肺症、組織球増殖症(Histiocytosis)、肺炎、肺孢子菌(アスペルギルス)症、胸膜炎、サルコイドーシス、肺線維症、好酸球增多症、皮膚潮紅(例えばニコチン酸による顔面紅潮など)、フィラリア症、住血吸虫症、旋毛虫症、コクシジオイデス症、結核、気管支癌、リンパ腫、ホジキン病等の疾患の予防および/または治療剤として使用しうる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸收剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体

と共に滅菌処理を行って製剤とする。

上記DP受容体にの関連する疾患の治療において、他の治療薬との併用または合剤として使用しうる。アレルギー疾患を含む炎症疾患においては、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト(例えば、モンテルカストナトリウム、ザフィルルカスト、プラシルカスト水和物、ロイコトリエンB4受容体拮抗薬)、ロイコトリエン合成阻害薬(例えばジリュートン)、PDE IV抑制剤(例えば、テオフィリン、シロミラスト、ロフルミラスト)、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾロン、フルチカゾン、ブデソニド、シクレソニド)、 $\beta$ 2アゴニスト(例えば、サルブタモール、サルメテロール、フォルメテロール)、抗IgE抗体製剤(例えば、オマリズマブ)、ヒスタミンH1受容体アンタゴニスト(例えば、クロルフェニラミン、ロラタジン、セチリジン)、免疫抑制薬(例えば、プロトピック、シクロスボリン等)、トロンボキサンA2受容体拮抗薬(例えば、ラマトロバン)、ケモカイン受容体(特に、CCR-1、CCR-2、CCR-3)拮抗薬、他のプロスタノイド受容体拮抗薬(例えば、CRTH2拮抗薬)、接着分子拮抗薬(例えば、VLA-4拮抗薬)、サイトカイン拮抗薬(例えば、抗IL-4抗体、抗IL-3抗体)、非ステロイド性抗炎症薬(例えば、プロピオノ酸誘導体;イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン等、酢酸誘導体;インドメタシン、ジクロフェナク等、サリチル酸;アセチルサリチル酸等、シクロオキシゲナーゼ2阻害薬;セレコキシブ、エトロキシブ等)との併用または合剤として使用されうる。さらに、鎮咳薬(例えば、コデイン、ヒドロコデイン等)、コレステロール低下薬(例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン等)、抗コリン薬(例えば、チオトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、オキシトロピウム等)との併用または合剤としても使用されうる。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100mg/kg/日であり、好ましくは1～20mg/kg/日である。

### 実施例

[0012] 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

Me:メチル

Et:エチル

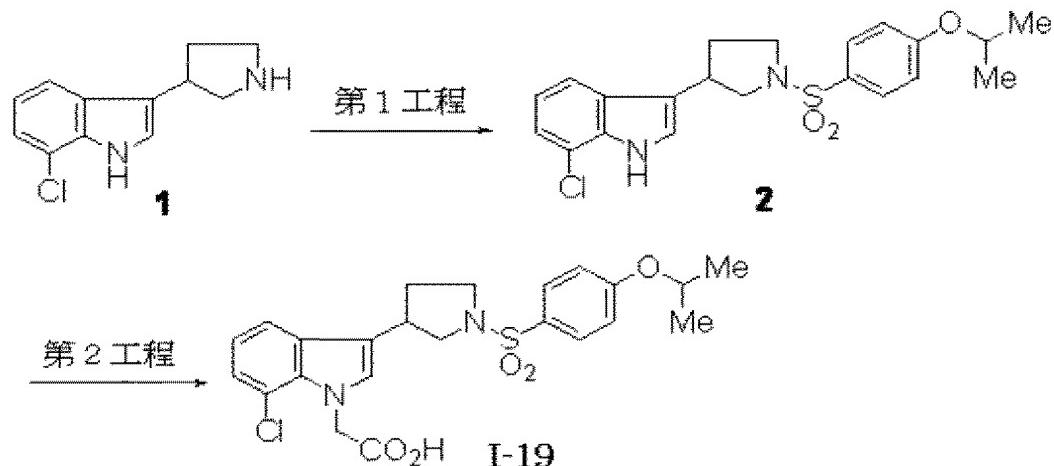
Bu:n-ブチル

THF:テトラヒドロフラン

MeOH:メタノール

### 実施例1 化合物I-19の合成

[化20]



#### 第1工程

化合物(1) (93 mg, 0.42 mmol)のTHF (2 mL) 溶液にトリエチルアミン (118  $\mu$ L, 0.84 mmol)、塩化4-イソプロピルオキシベンゼンスルホニル (104 mg, 0.44 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、有機層を希塩酸、水で順次洗浄、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル、5:1)で精製し、化合物(2) (175 mg; 収率99%)を得た。

#### 第2工程

化合物(2) (175 mg, 0.41 mmol)のメチルエチルケトン (2 mL) 溶液に、炭酸カリウム (175 mg, 1.23 mmol)、塩化ベンジルトチエチルアンモニウム (26 mg, 0.08 mmol)、ブロモ酢酸メチル (97 mg, 0.63 mmol)を加え2.5時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、抽出液を水で洗浄、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:1)

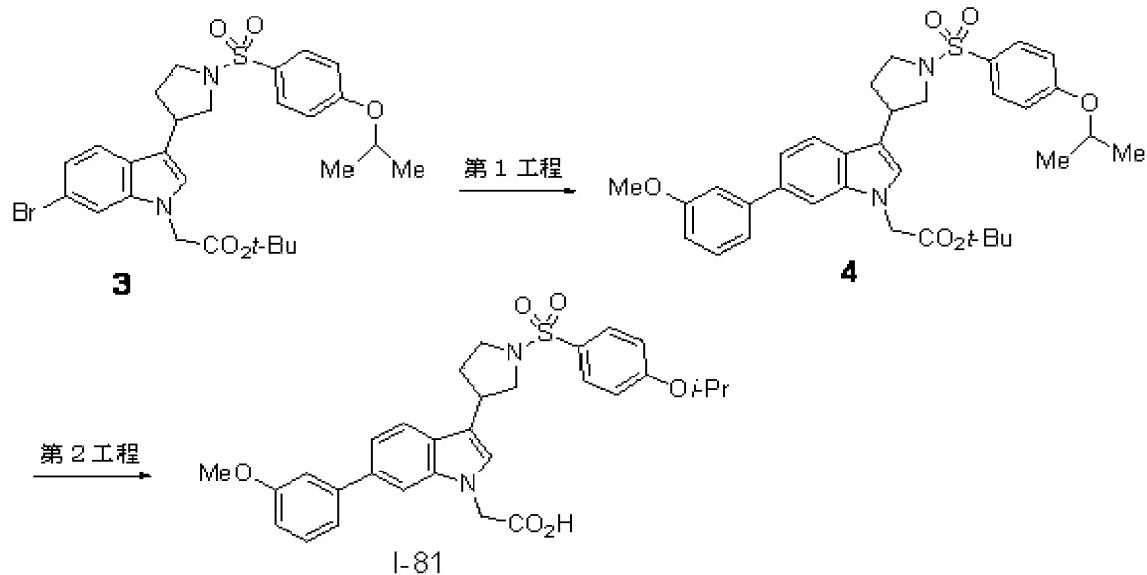
で精製した。生成物をMeOH(1.0 mL)－THF(1.0 mL)に溶解した。4mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.22 mL, 0.88 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をヘキサン－酢酸エチルから結晶化し、化合物I-19(138mg; 収率46%)を得た。

融点: 162–163°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6) δ ppm: 1.31 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.79 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.07 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 3.25–3.45 (m, 3H), 3.68 (dd, 1H, J = 7.5, 9.6 Hz), 4.74 (m, 1H), 5.08 (d, 1H, J = 18.3 Hz), 5.15 (d, 1H, J = 18.3 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.07–7.14 (m, 4H), 7.37 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.70–7.75 (m, 2H), 12.98 (brs, 1H).

## 実施例2 化合物I-81の合成

[化21]



第1工程

実施例1と同様の方法を用いて合成した化合物(3)(289 mg, 0.500 mmol)、3-メトキシフェニルホウ酸、酢酸パラジウム(11 mg, 0.050 mmol)、トリフェニルオスフィン、及び2M炭酸カリウム水溶液のジメチルホルムアミド(5.0 mL)溶液を室温で30分間攪拌した後、60°Cに過熱し2時間攪拌した。反応液を氷水－飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層をセライト濾過し、水さらに飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／n-ヘキサン=1/2)にて精製した。得られた粗結晶を少量のエーテルで洗浄することにより、目的物(4)(191 mg, 63%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6) δ ppm: 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.75–1.91 (m, 1H), 2.15–2.16 (m, 1H), 3.06–3.15 (m, 1H), 3.25–3.50 (m, 1H), 3.65–3.75 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.75 (tt, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 6.90 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4, 1H), 7.32–7.40 (2H, m), 7.60 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

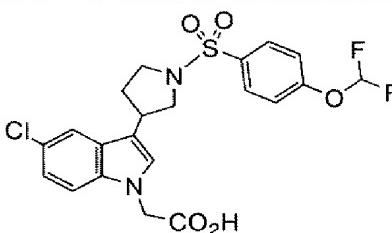
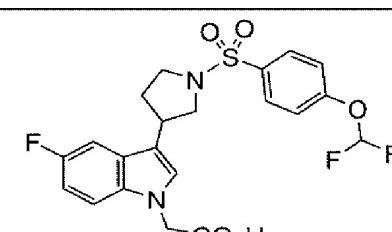
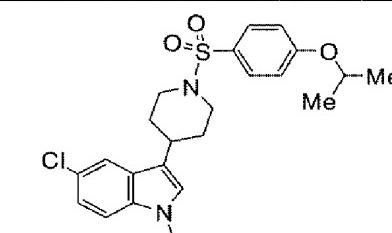
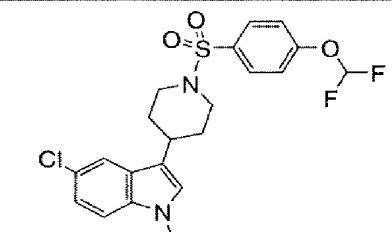
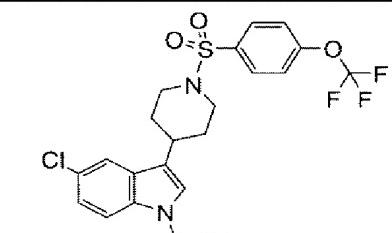
## 第2工程

第1工程で得られた化合物(4)(183 mg, 0.303 mmol)の塩化メチレン(1.0 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(1.0 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた粗結晶をエタノールで再結晶することにより、目的物I-81(78 mg, 47%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6) δ ppm: 1.12 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.57–1.71 (1H, m), 1.95–2.07 (1H, m), 2.91 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.07–3.29 (3H, m), 3.50 (1H, dd, J = 9.1, 7.2 Hz), 3.63 (3H, s), 4.52–4.60 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.70 (1H, dd, J = 7.8, 2.2 Hz), 6.87–6.96 (3H, m), 7.01–7.10 (3H, m), 7.13–7.20 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0013] 上記と同様の方法を用いて、化合物I-1～I-18、I-20～I-34、I-36～I-43、I-45～I-49、I-51～I-80、I-82～I-84、およびI-86～I-107を合成した。構造式および物性は表1～22に示した。また、上記と同様の方法を用いて、化合物II-1～II-140を合成することができる。構造式を表23～36に示す。

[表1]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-1		(DMSO-d6) 1.73-1.86 (m, 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.24-3.49 (m, 4H), 3.72 (dd, J = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 7.14 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.93 (d, 2H, J = 8.4 Hz)
I-2		(DMSO-d6) 1.56-1.82 (m, 1H), 1.98-2.12 (m, 1H), 2.92 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.05-3.31 (m, 3H), 3.55 (dd, 1H, J = 9.3, 9.9 Hz), 4.73 (s, 2H), 6.78 (td, 1H, J = 2.1, 9.0 Hz), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, J = 4.5, 8.7 Hz), 7.21 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.25 (t, 1H, J = 72.9 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.7 Hz)
I-3		(DMSO-d6) 1.32 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.53-1.67 (m, 2H), 2.00 (brd, 2H), 2.36 (brt, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.72 (brd, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.35 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.65-7.70 (m, 2H), 12.95 (brs, 1H)
I-4		(DMSO-d6) 1.54-1.68 (m, 2H), 2.01 (brd, 2H), 2.43 (brt, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.76 (brd, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.45 (t, 1H, J = 72.9 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.83-7.88 (m, 2H), 12.95 (br, 1H)
I-5		(DMSO-d6) 1.54-1.68 (m, 2H), 2.01 (brd, 2H), 2.45 (brt, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.77 (brd, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.91-7.96 (m, 2H), 12.95 (br, 1H)

[表2]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-6		(DMSO-d6) 0.95 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.40-1.79 (m, 6H), 2.00 (brd, 2H), 2.35 (brt, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.72 (brd, 2H), 4.08 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 4.94 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.35 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.67-7.72 (m, 2H), 12.94 (br, 1H)
I-7		(DMSO-d6) 1.54-1.68 (m, 2H), 2.01 (brd, 2H), 2.41 (brt, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.73 (brd, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.09 (dd, 1H, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.16-7.20 (m, 5H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.75-7.80 (m, 2H), 12.95 (br, 1H)
I-8		(DMSO-d6) 1.34 (d, 6H, J = 5.7 Hz), 1.46 (m, 1H), 1.60-1.86 (m, 2H), 1.93 (brd, 1H), 2.21-2.40 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.58-3.76 (brm, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 7.07-7.14 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.62-7.67 (m, 2H), 12.98 (br, 1H)
I-9		(DMSO-d6) 1.29 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 3.05 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.22-3.42 (m, 3H), 3.65 (dd, 1H, J = 8.7, 9.6 Hz), 4.68-4.76 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 6.93 (td, 1H, J = 2.4, 9.3 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H, J = 2.4, 10.2 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 4.5, 9.0 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 9.0 Hz)
I-10		(DMSO-d6) 1.29 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.73-1.82 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 3.07 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.24-3.43 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 8.4, 9.6 Hz), 4.70-4.78 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 7.08-7.12 (m, 4H), 7.37 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz)

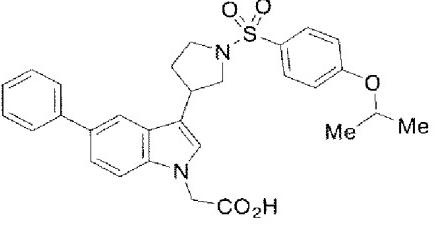
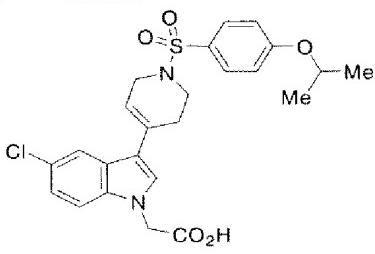
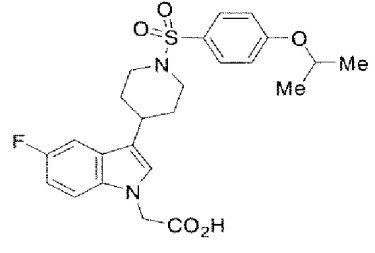
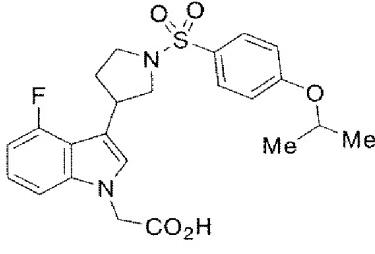
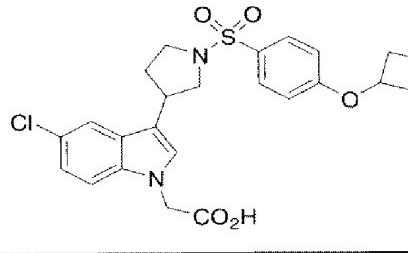
[表3]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-11		(DMSO-d6) 1.30 (d, 6H, J = 6.3 Hz), 1.79 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.06 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.26-3.42 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 7.5, 9.6 Hz), 3.73 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H, J = 2.4, 8.7 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.72-7.77 (m, 2H), 12.86 (br, 1H)
I-12		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.81 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.07 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.26-3.45 (m, 3H), 3.66 (dd, 1H, J = 7.5, 9.3 Hz), 4.74 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 6.92 (dd, 1H, J = 1.2, 8.4 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.73-7.78 (m, 2H), 12.87 (br, 1H)
I-13		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.90 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.27-3.46 (m, 2H), 3.66-3.77 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 7.01-7.11 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H, J = 0.9, 8.1 Hz), 7.70-7.75 (m, 2H), 13.01 (br, 1H)
I-14		(DMSO-d6) 1.31 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.79 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.24-3.46 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 7.8, 9.6 Hz), 4.74 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 6.98 (dd, 1H, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.72-7.77 (m, 2H), 12.97 (br, 1H)
I-15		(DMSO-d6) 1.32 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.33 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.99 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.15-3.61 (m, 6H), 4.77 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.77-7.82 (m, 2H), 13.02 (br, 1H)

[表4]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-16		(DMSO-d6) 1.54-1.68 (m, 2H), 2.02 (brd, 2H), 2.41 (brt, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.74 (brd, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.93 (td, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.15-7.20 (m, 5H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 2H), 12.92 (brs, 1H)
I-17		(DMSO-d6) 1.37 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.60 (q, 2H, J = 10.5 Hz), 2.01 (d, 2H, J = 11.4 Hz), 2.34 (t, 2H, J = 11.1 Hz), 2.62-2.78 (m, 1H), 3.72 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 4.15 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 6.92 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.17 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.70 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 12.49 (brs, 1H)
I-18		(DMSO-d6) 1.00 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.60 (q, 2H, J = 12.0 Hz), 1.77 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 2.01 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.34 (t, 2H, J = 11.4 Hz), 2.71 (t, 1H, J = 12.3 Hz), 3.72 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 4.05 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 6.93 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.70 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 12.93 (brs, 1H)
I-19		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.79 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.07 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 3.25-3.45 (m, 3H), 3.68 (dd, 1H, J = 7.5, 9.6 Hz), 4.74 (m, 1H), 5.08 (d, 1H, J = 18.3 Hz), 5.15 (d, 1H, J = 18.3 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.07-7.14 (m, 4H), 7.37 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.70-7.75 (m, 2H), 12.98 (brs, 1H)
I-20		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.81 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.08 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.26-3.47 (m, 3H), 3.68 (dd, 1H, J = 7.5, 9.3 Hz), 4.75 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.97 (t-like, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.32 (t-like, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 12.79 (br, 1H)

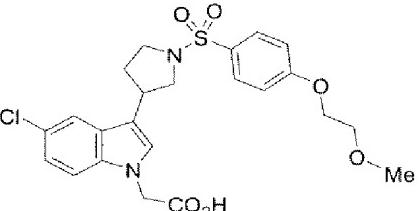
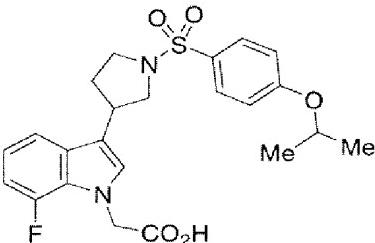
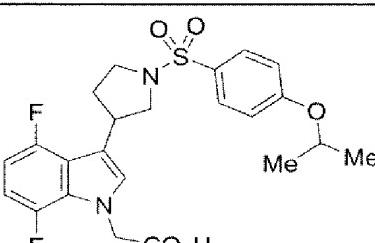
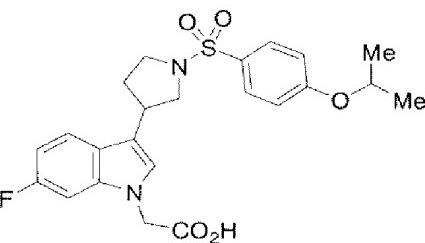
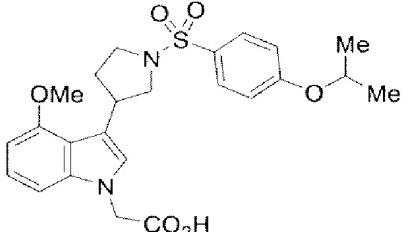
[表5]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-21		(DMSO-d6) 1.27 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.85 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.12 (t-like, 2H), 3.28-3.50 (m, 3H), 3.73 (dd, 1H, J = 7.5, 9.3 Hz), 4.67 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 7.09 (d-like, 3H), 7.29-7.48 (m, 6H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.77 (d-like, 2H), 12.96 (brs, 1H)
I-22		(DMSO-d6) 1.27 (d, 6H, J = 5.7 Hz), 2.50 (brs, 2H), 3.21 (t-like, 2H), 3.68 (brs, 2H), 4.72 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.67 (brs, 1H), 7.12 (d-like, 2H), 7.16 (dd, 1H, J = 1.8, 9.0 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 13.04 (br, 1H)
I-23		(DMSO-d6) 1.32 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.53-1.67 (m, 2H), 2.01 (brd, 2H), 2.36 (brt, 2H), 2.72 (m, 1H), 3.72 (brd, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 6.92 (td, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H), 12.92 (brs, 1H)
I-24		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.86 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 3.06 (t-like, 2H), 3.25-3.48 (m, 3H), 3.67 (t-like, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H, J = 7.8, 11.4 Hz), 7.04-7.11 (m, 4H), 7.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.69-7.74 (m, 2H), 13.01 (brs, 1H)
I-25		(DMSO-d6) 1.61-1.82 (m, 2H), 1.99-2.50 (m, 3H), 3.09 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.27-3.43 (m, 6H), 3.66 (dd, 1H, J = 8.1, 9.0 Hz), 4.74-4.83 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 7.02-7.12 (m, 4H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz)

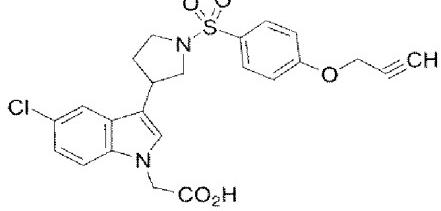
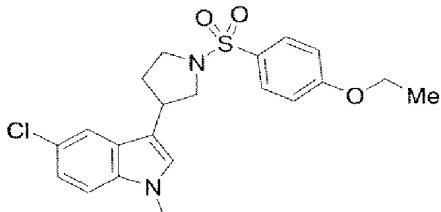
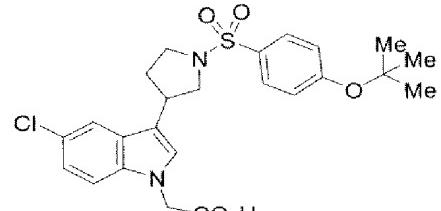
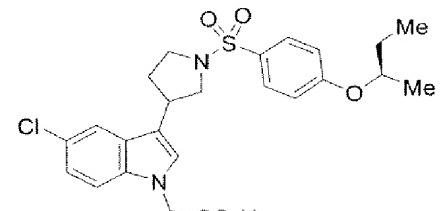
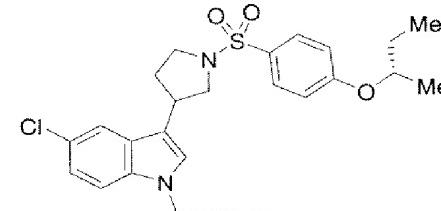
[表6]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-26		(DMSO-d6) 1.66-2.22 (m, 8H), 3.07 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 3.27-3.43 (m, 5H), 3.66 (dd, 1H, J = 8.1, 9.6 Hz), 4.92 (s, 2H), 4.93 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 4H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 9.0 Hz)
I-27		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.3 Hz), 1.84 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 3.05 (t-like, 1H), 3.25-3.45 (m, 3H), 3.64 (dd, 1H, J = 7.2, 9.3 Hz), 4.73 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 6.79 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H, J = 1.8, 9.9 Hz), 7.68-7.73 (m, 2H), 13.03 (brs, 1H)
I-28		(DMSO-d6) 1.71-1.84 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 3.07 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.25-3.46 (m, 3H), 3.68 (dd, 1H, J = 8.7, 9.6 Hz), 4.28-4.41 (m, 2H), 4.68-4.87 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.16 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 12.98 (brs, 1H)
I-29		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.90 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.28-3.47 (m, 2H), 3.67-3.78 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 5.10 (d, 1H, J = 18.3 Hz), 5.19 (d, 1H, J = 18.3 Hz), 7.02-7.14 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 13.08 (brs, 1H)
I-30		(DMSO-d6) 1.62-1.74 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.98 (brs, 2H), 3.09-3.72 (m, 5H), 4.25 (brs, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, J = 8.1 Hz)

[表7]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-31		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ 1.72-1.79 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 3.06 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 3.27-3.44 (m, 6H), 3.65-3.70 (m, 3H), 4.18-4.20 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 4H), 7.36 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 13.00 (brs, 1H)
I-32		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.80 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.08 (t-like, 1H), 3.25-3.46 (m, 3H), 3.68 (dd, 1H, J = 7.5, 9.3 Hz), 4.74 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 6.86-6.96 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.09 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.18 (m, 1H), 7.73 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 13.01 (br, 1H)
I-33		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.86 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 3.06 (t-like, 1H), 3.26-3.46 (m, 3H), 3.65 (dd, 1H, J = 7.2, 9.6 Hz), 4.73 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H), 13.10 (br, 1H)
I-34		(DMSO-d6) 1.30 (d, 6H, J = 5.7 Hz), 1.87-1.72 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H, J = 9.0 Hz), 3.24-3.45 (m, 3H), 3.68 (dd, 1H, J = 7.5, 9.6 Hz), 4.75 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 6.82 (ddd, 1H, J = 2.4, 9.6, 11.1 Hz), 7.04 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.24 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H).
I-36		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.81-1.94 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H, J = 9.0, 9.0 Hz), 3.24-3.38 (m, 3H), 3.50-3.72 (m, 5H), 4.74 (ddd, 1H, J = 6.0 Hz), 4.83 (s, 2H), 6.49 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.87-7.04 (m, 3H), 7.11 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.72 (d, 2H).

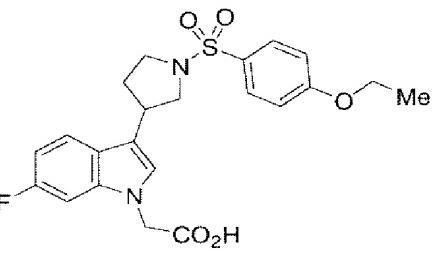
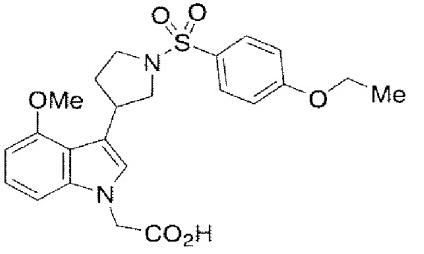
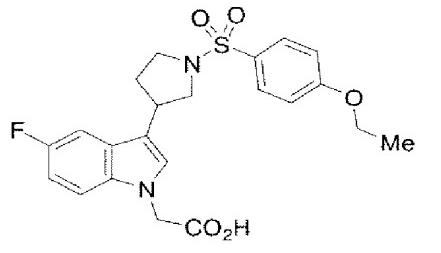
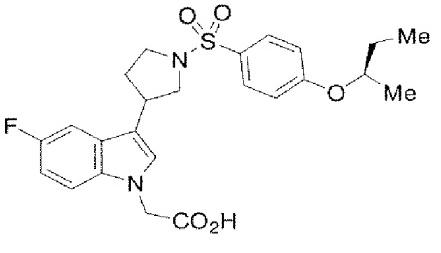
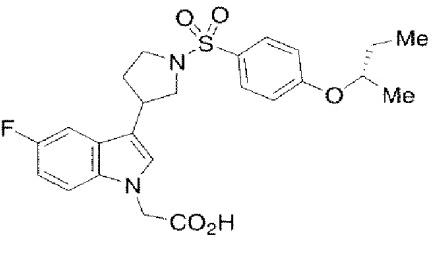
[表8]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-37		(DMSO-d6) 1.71-1.83 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J = 9.3, 8.7 Hz), 3.27-3.44 (m, 2H), 3.65-3.71 (m, 2H), 4.91 (s, 4H), 7.11 (dd, 1H, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.81 (m, 2H).
I-38		(DMSO-d6) 1.37 (t, 3H, J = 6.6 Hz), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 3.07 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.24-3.43 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 8.7, 8.1 Hz), 4.13 (q, 2H), 7.12 (d, 4H), 7.37 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.44 (br, 1H), 7.77 (d, 1H).
I-39		(DMSO-d6) 1.39 (s, 9H), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 3.08 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.24-3.46 (m, 3H), 3.69 (dd, 1H, J = 7.8, 9.6 Hz), 4.92 (s, 2H), 7.10-7.21 (m, 5H), 7.38 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.7 Hz).
I-40		(DMSO-d6) 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.26 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.58-1.82 (m, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 3.07 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.24-3.45 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 7.8, 9.6 Hz), 4.52 (dd, 1H, J = 6.0, 12.0 Hz), 4.91 (s, 2H), 7.10-7.15 (m, 4H), 7.38 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz).
I-41		(DMSO-d6) 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.26 (d, 3H, J = 5.7 Hz), 1.56-1.84 (m, 3H), 2.15-2.26 (m, 1H), 3.07 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.24-3.46 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 9.3 Hz), 4.52 (dd, 1H, J = 6.0, 11.7 Hz), 4.91 (s, 2H), 7.10-7.15 (m, 4H), 7.37 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.44 (br, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz).

[表9]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-42		(DMSO-d6) 0.91 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.60-1.84 (m, 5H), 2.14-2.25 (m, 1H), 3.08 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.24-3.45 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 8.1, 9.0 Hz), 4.38 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 7.10-7.17 (m, 4H), 7.38 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.45 (br, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz).
I-43		(DMSO-d6) 1.70-1.82 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 3.07 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.27-3.45 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 8.1, 9.0 Hz), 4.67 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 4.91 (s, 2H), 5.30 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 5.43 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 6.00-6.13 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 4H), 7.37 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.44 (br, 1H), 7.78 (d, 2H, J = 8.4 Hz).
I-45		(DMSO-d6) 1.30 (d, 6H, J = 5.7 Hz), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 3.07 (t, 1H, 8.7 Hz), 3.24-3.45 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 8.4, 8.7 Hz), 4.71-4.76 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.08 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.21 (br, 2H), 7.52 (br, 1H), 7.72 (d, 2H, J = 8.7 Hz).
I-46		(DMSO-d6) 0.99 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H, J = 8.4, 9.6 Hz), 3.24-3.43 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 7.2, 9.6 Hz), 4.87 (s, 2H), 7.08-7.14 (m, 4H), 7.36 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.74-7.78 (m, 2H).
I-47		(DMSO-d6) 1.73-1.86 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 3.12 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.27-3.48 (m, 3H), 3.72 (dd, 1H, J = 7.5, 9.3 Hz), 4.62 (d, 1H, 2.4 Hz), 4.92-5.04 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 7.11 (dd, 2H, J = 1.5, 9.0 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.30 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.37 (d, 2H), 7.49 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.88 (d, 2H).

[表10]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-48		(DMSO-d6) 1.36 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.71-1.84 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H, J = 8.7, 9.3 Hz), 3.26-3.44 (m, 3H), 3.68 (dd, 1H, J = 7.5, 9.3 Hz), 4.12 (q, 2H,), 4.86 (s, 2H), 6.83 (ddd, 1H, J = 2.4 Hz), 7.00 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 2.1, 10.5 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 5.7 Hz, 8.7 Hz), 7.76 (d, 2H).
I-49		(DMSO-d6) 1.36 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 3.00 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.24-3.38 (m, 3H), 3.48-3.73 (m, 5H), 4.12 (q, 2H,), 4.82 (s, 2H), 6.49 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.87-6.89 (m, 2H), 7.04 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.12 (m, 2H), 7.74 (m, 2H).
I-51		(DMSO-d6) 1.36 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.70-1.83 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 3.06 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.23-3.43 (m, 3H), 3.67 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 4.12 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 4.88 (s, 2H), 6.95 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.09-7.16 (m, 4H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 12.97 (brs, 1H)
I-52		(DMSO-d6) 0.93 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.26 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.58-1.81 (m, 3H), 2.13-2.23 (m, 1H), 3.06 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.20-3.40 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 8.1, 8.4 Hz), 4.52 (q, 2H,), 4.89 (s, 2H), 6.95 (ddd, 1H), 7.10-7.17 (m, 4H), 7.33 (dd, 1H, J = 5.1, 9.0 Hz), 7.74 (d, 2H).
I-53		(DMSO-d6) 0.93 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.27 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.58-1.81 (m, 3H), 2.13-2.23 (m, 1H), 3.07 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.20-3.40 (m, 3H), 3.67 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 4.53 (q, 2H,), 4.89 (s, 2H), 6.95 (ddd, 1H), 7.10-7.17 (m, 4H), 7.33 (dd, 1H, J = 4.5, 8.7 Hz), 7.74 (d, 2H).

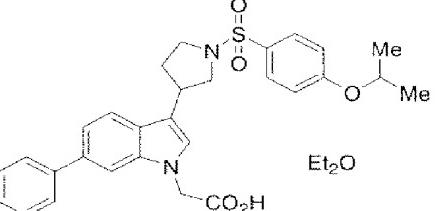
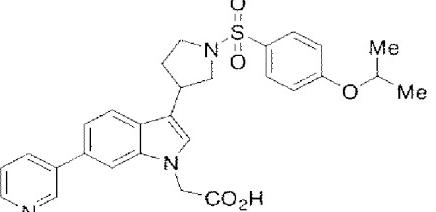
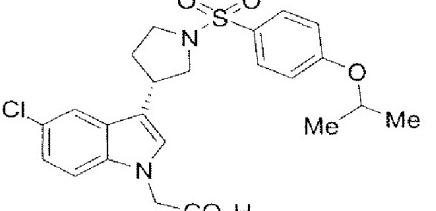
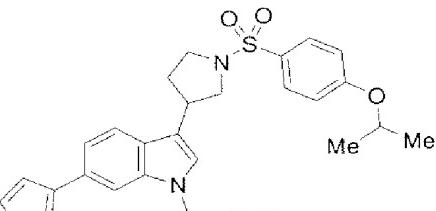
[表11]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-54		(DMSO-d6) 0.94 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.27 (d, 3H, J = 5.7 Hz), 1.55-1.76 (m, 3H), 2.00 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 2.36 (t, 1H), 2.75 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.05-3.59 (br, 3H), 3.72 (d, 2H, J = 10.2 Hz), 4.54 (q, 1H), 4.93 (s, 2H), 7.07-7.17 (m, 4H, 7.35 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, J = 8.4 Hz).
I-55		(DMSO-d6) 0.94 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.55-1.76 (m, 3H), 2.00 (d, 2H, J = 11.4 Hz), 2.36 (t, 1H), 2.75 (t, 1H), 3.05-3.59 (br, 3H), 3.72 (d, 2H, J = 9.9 Hz), 4.54 (q, 1H), 4.94 (s, 2H), 7.07-7.17 (m, 4H, 7.35 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, J = 8.4 Hz).
I-56		(DMSO-d6) 1.30 (d, 6H, J = 7.5 Hz), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 3.06 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.27-3.45 (m, 3H), 3.65 (dd, 1H, J = 7.8, 9.9 Hz), 3.78 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 6.64 (dd, 1H, J = 1.2, 7.5 Hz), 6.84-6.92 (m, 3H), 7.10 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.74 (d, 2H).
I-57		(DMSO-d6) 1.37 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.72-1.85 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 3.03 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.24-3.43 (m, 3H), 3.65 (dd, 1H, J = 7.8, 9.3 Hz), 3.76 (s, 3H), 4.13 (q, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.54 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 6.73-6.86 (m, 3H), 7.12 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.74 (d, 2H).
I-58		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.77 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 3.04 (t, 1H, 9.0 Hz), 3.24-3.45 (m, 3H), 3.65 (dd, 1H, J = 7.8, 9.0 Hz), 3.74 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 6.61 (dd, 1H, J = 2.1, 8.7 Hz), 6.87 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 12.84 (brs, 1H)

[表12]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-59		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.79 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.11 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.28-3.45 (m, 3H), 3.65-3.73 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz).
I-60		(DMSO-d6) 1.31 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.32 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.82 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.06 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.24-3.46 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 7.5, 9.3 Hz), 4.74 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 7.08-7.12 (m, 4H), 7.28 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 12.96 (brs, 1H)
I-61		(DMSO-d6) 1.33 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.34 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.86 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.13 (t-like, 1H), 3.28-3.52 (m, 3H), 3.73 (dd, 1H, J = 7.2, 9.6 Hz), 4.91 (s, 2H), 5.33 (m, 1H), 6.90 (dd, 1H, J = 0.6, 8.7 Hz), 6.99 (dd, 1H, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.05 (dd, 1H, J = 2.7, 8.7 Hz), 8.58 (dd, 1H, J = 0.6, 2.7 Hz), 12.96 (br, 1H)
I-62		(DMSO-d6) 1.31 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.79 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.24-3.46 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 7.8, 9.6 Hz), 4.74 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 6.98 (dd, 1H, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.72-7.77 (m, 2H), 12.97 (br, 1H) [α]D <sub>22</sub> -8.7 (DMSO, c=1.000) mp 188-189 °C RT: 19.2min (Chiralpak 1A) DICEL(4.6X250mm), n- Hex:AcOEt:TFA=65:35:0.1, 1ml/min)

[表13]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-63		(CDCl <sub>3</sub> ) 1.38(6H, d, J = 6.0 Hz), 2.01(1H, m), 2.28(1H, m), 3.31-3.58(4H, m), 3.79(1H, dd, J = 7.5 Hz, 9.6 Hz), 4.63(1H, tt, J = 6.0 Hz), 4.83(1H, s), 6.72(1H, d, J = 0.6 Hz), 6.96(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.30-7.37(2H, m), 7.40-7.50(4H, m), 7.59-7.62(2H, m), 7.78(2H, d, J = 9.0 Hz).
I-64		(d6-DMSO) 1.31(6H, d, J = 6.0 Hz), 5.00(2H, s), 7.11-7.16(2H, m), 7.40(1H, m), 7.50(1H, m), 7.69-7.77(3H, m), 7.87(1H, m), 8.39(1H, m), 8.64(1H, m), 9.05(1H, m).
I-65		[α]D <sub>22</sub> +8.0 (DMSO, c=1.013) mp 167 °C RT: 21.0min (Chiralpak 1A DCEL(4.6X250mm), n: Hex:AcOEt:TFA=65:35:0.1, 1ml/min)
I-66		(DMSO-d6) 1.31 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.32 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.81 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.09 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 3.27-3.49 (m, 3H), 3.69 (dd, 1H, J = 7.5, 9.6 Hz), 4.75 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.10-7.14 (m, 3H), 7.26 (dd, 1H, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.64 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.73-7.78 (m, 2H), 12.90 (br, 1H)
I-67		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.82 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.10 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.27-3.50 (m, 3H), 3.69 (dd, 1H, J = 7.5, 9.3 Hz), 4.75 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.35 (d, 2H, J = 0.6 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 1.5, 5.1 Hz), 7.62 (dd, 1H, J = 3.0, 5.1 Hz), 7.72-7.78 (m, 4H), 12.94 (br, 1H)

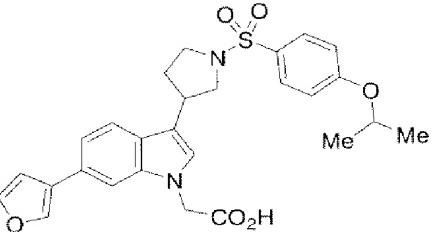
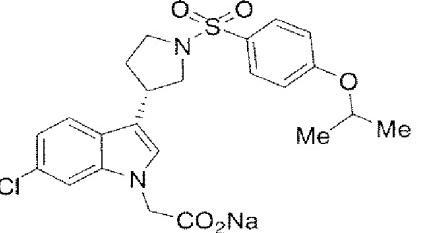
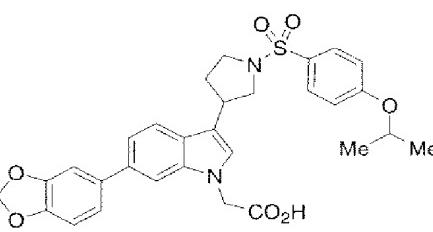
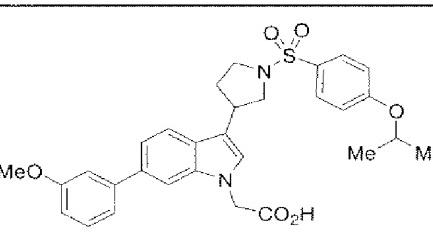
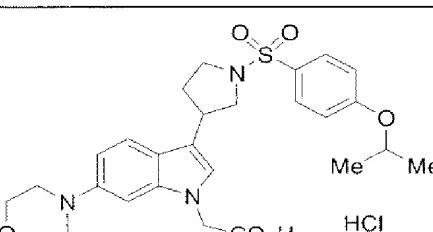
[表14]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-68		(DMSO-d6) 1.34 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.76-1.95 (1H, m), 2.14-2.32 (1H, m), 3.13 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.26-3.54 (3H, m), 3.72 (1H, dd, J = 9.1, 7.2 Hz), 4.74-4.82 (1H, m), 5.02 (2H, s), 7.12-7.17 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.36-7.42 (2H, m), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.75-7.81 (5H, m).
I-69		(DMSO-d6) 1.33 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.77-1.93 (1H, m), 2.17-2.32 (1H, m), 3.13 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.27-3.54 (3H, m), 3.72 (1H, t, J = 8.5 Hz), 4.74-4.81 (1H, m), 4.98 (2H, s), 7.10-7.17 (4H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.70-7.80 (5H, m).
I-70		(DMSO-d6) 1.32 (6H, d, J = 5.9 Hz), 3.08-3.19 (1H, m), 3.26-3.53 (4H, m), 3.68-3.77 (1H, m), 4.71-4.83 (1H, m), 4.94 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.11-7.18 (3H, m), 7.34-7.46 (5H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.9 Hz).
I-71		(CDCl3) 1.38(6H, d, J = 6.0 Hz), 1.95(1H, m), 2.24(1H, m), 3.29-3.57(4H, m), 3.72(1H, m), 4.63(1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 4.82(2H, s), 6.85(1H, s), 6.95(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.32(1H, m), 7.45-7.51(2H, m), 7.76(2H, d, J = 9.0 Hz), 9.25(1H, brs).
I-72		(DMSO-d6) 1.31 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.76-1.91 (1H, m), 2.15-2.28 (1H, m), 3.11 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.25-3.50 (3H, m), 3.70 (1H, dd, J = 7.3, 9.0 Hz), 4.71-4.79 (1H, m), 5.00 (2H, d, J = 0.0 Hz), 7.09-7.17 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.83 (1H, s), 7.88-7.95 (5H, m).

[表15]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-73		(DMSO-d6) 1.31 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.77-1.90 (1H, m), 2.16-2.28 (1H, m), 3.11 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.24-3.51 (3H, m), 3.70 (1H, dd, J = 9.0, 7.3 Hz), 4.71-4.80 (1H, m), 5.00 (2H, s), 7.09-7.16 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.73-7.80 (3H, m), 7.85 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.20 (1H, s).
I-74		(DMSO-d6) 1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz), 3.06-3.15 (1H, m), 3.65-3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.71-4.81 (1H, m), 4.95 (2H, s), 6.99-7.06 (3H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.55-7.64 (3H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.9 Hz).
I-75		(DMSO-d6) 1.33 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.79-1.94 (1H, m), 2.21-2.32 (1H, m), 3.11-3.19 (1H, m), 3.28-3.56 (3H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 4.72-4.81 (1H, m), 5.11 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H, s), 7.62-7.74 (2H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.45 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.90 (2H, d, J = 6.6 Hz).
I-76		(DMSO-d6) 1.33 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.78-1.92 (1H, m), 2.18-2.30 (1H, m), 3.13 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.28-3.77 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.73-4.82 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.09-7.17 (3H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.70 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz).
I-77		(DMSO-d6) 1.31 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.32 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.82 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.09 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.26-3.48 (m, 3H), 3.69 (dd, 1H, J = 7.2, 9.3 Hz), 4.75 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H, J = 1.8, 3.3 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.35 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.73-7.78 (m, 2H), 12.99 (br, 1H)

[表16]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-78		(DMSO-d6) 1.31 (d, 6H, J = 6.3 Hz), 1.81 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.09 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.26-3.47 (m, 3H), 3.69 (dd, 1H, J = 7.2, 9.6 Hz), 4.75 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H, J = 1.5, 8.4 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.61 (s-like, 1H), 7.71-7.78 (m, 3H), 8.11 (m, 1H), 12.93 (br, 1H)
I-79		[α]D22 +0.8 (H2O, c=1.009) RT: 101.82min (Chiralcel OD-RH (DAICEL) (4.6X150mm), 40%MeCN/H2O(0.1%TFA), 0.5ml/min)
I-80		(DMSO-d6) 1.34 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.81-1.93 (1H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 3.12 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.28-3.52 (3H, m), 3.67-3.75 (1H, m), 4.74-4.82 (1H, m), 4.97 (2H, s), 6.07 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.07 (1H, s), 7.12-7.20 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.9 Hz).
I-81		(DMSO-d6) (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.57-1.71 (1H, m), 1.95-2.07 (1H, m), 2.91 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.07-3.29 (3H, m), 3.50 (1H, dd, J = 9.1, 7.2 Hz), 3.63 (3H, s), 4.52-4.60 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.70 (1H, dd, J = 7.8, 2.2 Hz), 6.87-6.96 (3H, m), 7.01-7.10 (3H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz).
I-82		(CDCl3) 1.8-5.0 (br), 1.39(6H, d, J = 6.0 Hz), 6.89(1H, m), 6.95-6.99(3H, m), 7.61(1H, m), 7.74-7.79(2H, m), 8.19(1H, br).

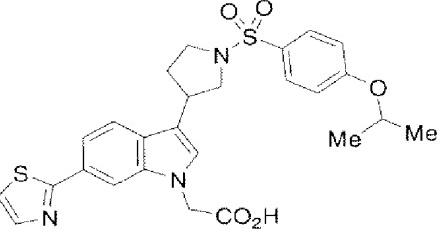
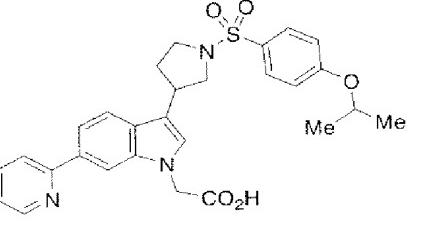
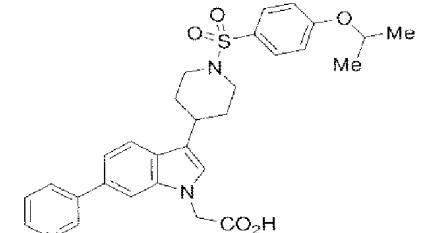
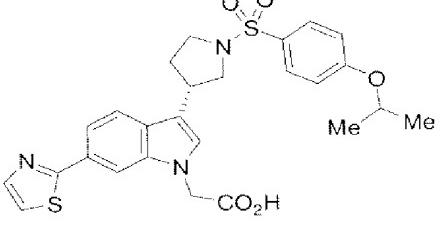
[表17]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-83		(DMSO-d6) 1.31 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.79 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.24-3.46 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 7.8, 9.6 Hz), 4.74 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 6.98 (dd, 1H, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.72-7.77 (m, 2H), 12.97 (br, 1H)
I-84		(DMSO-d6) 1.33 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.34 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.82 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.10 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.27-3.51 (m, 3H), 3.71 (dd, 1H, J = 7.2, 9.3 Hz), 4.80 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.58-7.68 (m, 2H), 12.92 (br, 1H) RT: 110.0min (Chiralcel OD-RH (DAICEL) (4.6X150mm), 40%MeCN/H2O(0.1%TFA), 0.5ml/min)
I-86		(DMSO-d6) 1.33 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.34 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.82 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.10 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 3.27-3.51 (m, 3H), 3.71 (dd, 1H, J = 7.2, 9.3 Hz), 4.80 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.58-7.68 (m, 2H), 12.92 (br, 1H)
I-87		(d6-DMSO) 1.31(6H, d, J = 6.0 Hz), 1.82(1H, m), 2.33(1H, m), 3.01(1H, m), 3.68(1H, m), 4.75(1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 4.94(2H, s), 7.11(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.24(1H, s), 7.44(1H, m), 7.52(1H, m), 7.75(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.91(1H, s), 10.2(1H, br).
I-88		(d6-DMSO) 1.32(6H, dd, J = 1.8 Hz, 6.0 Hz), 1.85(1H, m), 2.23(1H, m), 3.09(1H, m), 3.71(1H, m), 4.32(2H, s), 4.75(1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 7.11(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19(1H, s), 7.43(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56(1H, dd, J = 1.5 Hz, 8.4 Hz), 7.74(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.82(1H, d, J = 1.5 Hz), 9.24(1H, s).

[表18]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-89		(d6-DMSO) 1.09(3H, br), 1.31(6H, d, J = 6.0 Hz), 1.82(1H, m), 2.20(1H, m), 3.08(1H, t, J = 8.7 Hz), 3.29(1H, m), 3.43(2H, m), 3.68(1H, dd, J = 7. Hz, 9.6 Hz), 4.75(1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 4.93(2H, s), 6.98(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.15(1H, s), 7.34(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39(1H, br), 7.75(2H, d, J = 9.0 Hz), 13.0(1H, br).
I-90		(d6-DMSO) 1.31(6H, d, J = 6.0 Hz), 1.81(1H, m), 2.20(1H, m), 2.79(3H, d, J = 4.5 Hz), 3.09(1H, t, J = 9.6 Hz), 3.29(1H, m), 3.44(2H, m), 3.69(1H, dd, J = 7.8 Hz, 9.6 Hz), 7.45(1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 4.92(2H, s), 7.11(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.20(1H, s), 7.40(1H, s), 7.51(1H, m), 7.75(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.87(1H, s), 8.31(1H, br-q, J = 4.5 Hz), 13.0 (1H, br).
I-91		(d6-DMSO) 0.89(6H, d, J = 6.6 Hz), 1.31(6H, d, J = 6.0 Hz), 1.75-1.90(2H, m), 2.20 (1H, m), 3.05-3.12(3H, m), 3.29(1H, m), 3.42(2H, m), 3.69(1H, dd, J = 7.8 Hz, 9.9 Hz), 4.74(1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 4.93(2H, s), 7.11(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.20(1H, s), 7.39(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.75(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.89(1H, s), 8.32(1H, br-t, J = 5.7 Hz), 13.0(1H, br).
I-92		(d6-DMSO) 1.32(6H, dd, J = 2.1 Hz, 6.0 Hz), 1.83(1H, m), 2.21(1H, m), 2.58(3H, s), 3.10(1H, m), 3.27(1H, m), 3.45(2H, m), 3.70(1H, dd, J = 7.8 Hz, 9.9 Hz), 4.75(1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 5.04(2H, s), 7.11(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.29(1H, s), 7.49(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60(1H, dd, J = 1.5 Hz, 8.4 Hz), 7.75(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.96(1H, d, J = 1.5 Hz), 13.0(1H, br).

[表19]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-93		(DMSO-d6) 1.34 (5H, dd, J = 6.0, 2.0 Hz), 1.78-1.94 (1H, m), 2.15-2.31 (1H, m), 3.12 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.40-3.54 (2H, m), 3.72 (1H, dd, J = 9.3, 7.5 Hz), 4.78 (1H, tt, J = 12.0, 6.0 Hz), 5.02 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.96 (1H, s).
I-94		(DMSO-d6) 1.32 (6H, dd, J = 6.0, 1.5 Hz), 1.81-1.91 (1H, m), 2.14-2.29 (1H, m), 3.12 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.38-3.52 (3H, m), 3.71 (1H, dd, J = 9.5, 7.6 Hz), 4.76 (1H, tt, J = 12.0, 6.0 Hz), 4.98 (2H, s), 7.09-7.16 (3H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.73-7.79 (3H, m), 7.85 (1H, td, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 4.8, 1.0 Hz).
I-95		(DMSO-d6) 1.32 (6H, d, J = 5.8 Hz), 1.60-1.78 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.34-2.48 (2H, m), 2.70-2.90 (1H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.77 (1H, tt, J = 5.8, 5.8 Hz), 5.03 (2H, s), 7.12-7.21 (3H, m), 7.32-7.50 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.51 (1H, br-s), 8.93 (1H, br-s).
I-96		(DMSO-d6) 1.34 (5H, dd, J = 6.0, 2.0 Hz), 1.78-1.94 (1H, m), 2.15-2.31 (1H, m), 3.12 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.40-3.54 (2H, m), 3.72 (1H, dd, J = 9.3, 7.5 Hz), 4.78 (1H, tt, J = 12.0, 6.0 Hz), 5.02 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.96 (1H, s).

[表20]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-97		(DMSO-d6) 1.32 (6.0H, d, J = 6.00 Hz), 1.57-1.73 (2.0H, m), 1.98-2.06 (2.0H, m), 2.33-2.42 (2.0H, m), 2.73-2.83 (1.0H, m), 3.70-3.79 (2.0H, m), 4.77 (1.0H, tt, J = 6.00, 6.00 Hz), 4.97 (2.0H, s), 7.16 (2.0H, d, J = 9.00 Hz), 7.18 (1.0H, br s), 7.26 (1.0H, s), 7.54 (2.0H, br s), 7.69 (2.0H, d, J = 9.00 Hz), 7.84 (1.0H, br s), 7.93 (1.0H, br s), 13.00 (1.0H, br).
I-98		(CDCl3) 1.39 (6.0H, d, J = 6.00 Hz), 1.77-1.93 (2.0H, m), 2.02-2.11 (2.0H, m), 2.37-2.47 (2.0H, m), 2.69-2.81 (1.0H, m), 3.88-3.97 (2.0H, m), 4.65 (1.0H, tt, J = 6.00, 6.00 Hz), 4.90 (2.0H, s), 6.99 (2.0H, d, J = 9.00 Hz), 7.03 (1.0H, s), 7.33 (1.0H, dd, J = 8.22, 1.34 Hz), 7.54-7.61 (2.0H, m), 7.72 (2.0H, d, J = 9.00 Hz).
I-99		(d6-DMSO) 1.33(6H, d, J = 6.0 Hz), 1.68(2H, m), 2.04(2H, m), 2.40(2H, m), 2.82(1H, m), 3.76(2H, m), 4.77(1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0Hz), 5.05(2H, s), 7.16(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.30(1H, d, J = 6.6 Hz), 7.57(1H, br·m), 7.66-7.75(3H, m), 8.16-8.23(2H, m), 8.71(1H, m), 13.0(1H, br).
I-100		(DMSO-d6) 1.33 (6.0H, d, J = 6.00 Hz), 1.58-1.74 (2.0H, m), 1.97-2.07 (2.0H, m), 2.35-2.46 (2.0H, m), 2.74-2.85 (1.0H, m), 3.71-3.79 (2.0H, m), 4.77 (1.0H, tt, J = 6.00, 6.00 Hz), 5.04 (2.0H, s), 7.16 (2.0H, d, J = 9.00 Hz), 7.23 (1.0H, s), 7.54-7.62 (2.0H, m), 7.66-7.72 (3.0H, m), 7.85 (1.0H, d, J = 3.19 Hz), 7.93 (1.0H, br s), 12.97 (1.0H, br s).
I-101		(CDCl3) 1.38 (6H, dd, J = 6.0, 1.9 Hz), 1.94-2.05 (1H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 3.32 (1H, dd, J = 9.5, 7.5 Hz), 3.37-3.57 (3H, m), 3.77 (1H, dd, J = 9.5, 7.4 Hz), 4.58-4.67 (1H, m), 4.80 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 3.4, 1.8 Hz), 6.63 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.67 (1H, s), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 0.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.49 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.8 Hz).

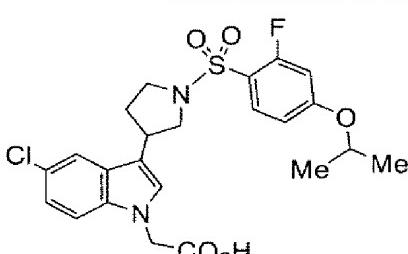
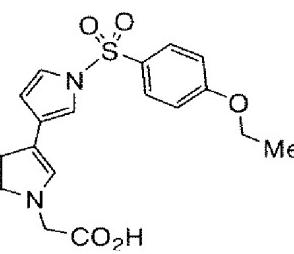
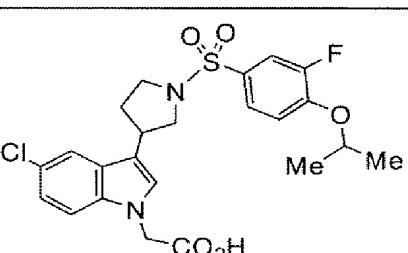
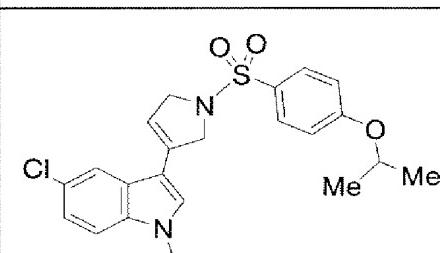
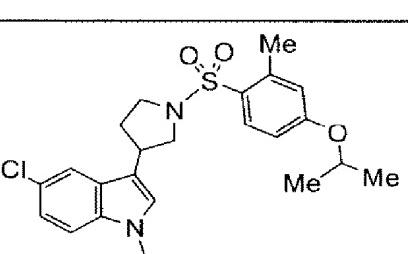
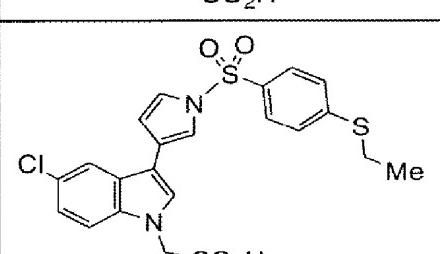
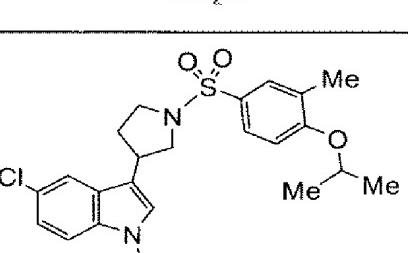
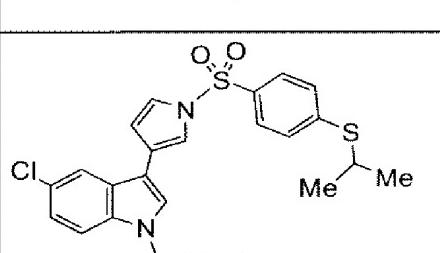
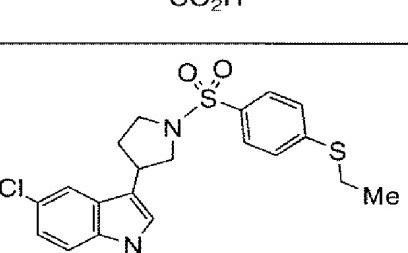
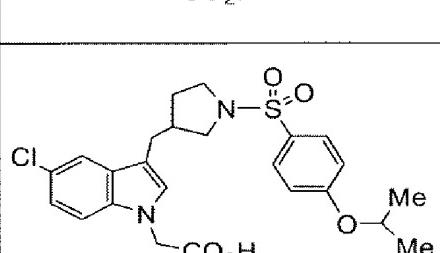
[表21]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-102		(DMSO-d6) 1.33 (6.0H, d, J = 6.04 Hz), 1.58-1.75 (2.0H, m), 1.95-2.06 (2.0H, m), 2.34-2.46 (2.0H, m), 2.72-2.86 (1.0H, m), 3.70-3.80 (2.0H, m), 4.77 (1.0H, tt, J = 6.00, 6.00 Hz), 4.78 (2.0H, s), 7.16 (2.0H, d, J = 9.00 Hz), 7.25 (1.0H, s), 7.56-7.64 (2.0H, m), 7.69 (2.0H, d, J = 9.00 Hz), 7.94 (1.0H, br s), 9.51 (1.0H, s).
I-103		(CDCl3) 1.42 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.97-2.09 (1H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 3.35 (1H, dd, J = 9.7, 7.6 Hz), 3.40-3.64 (3H, m), 3.82 (1H, dd, J = 9.7, 7.4 Hz), 4.64-4.72 (1H, m), 4.90 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77-7.84 (4H, m), 8.29-8.33 (1H, m).
I-104		(DMSO-d6) 1.33 (6.0H, d, J = 6.00 Hz), 1.57-1.75 (2.0H, m), 1.96-2.07 (2.0H, m), 2.33-2.47 (2.0H, m), 2.73-2.87 (1.0H, m), 3.70-3.80 (2.0H, m), 4.76 (1.0H, tt, J = 6.00, 6.00 Hz), 5.05 (2.0H, s), 7.15 (2.0H, d, J = 9.00 Hz), 7.26 (1.0H, s), 7.32 (1.0H, d, J = 0.92 Hz), 7.62 (2.0H, d, J = 0.92 Hz), 7.68 (2.0H, d, J = 9.00 Hz), 7.92 (1.0H, br s), 8.15 (1.0H, d, J = 0.76 Hz), 13.0 (1.0H, br s).
I-105		(DMSO-d6) 1.29 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.75-1.82 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 3.07 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.21 (s, 3H), 3.24-3.43 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H, J = 8.4, 9.6 Hz), 4.72-4.78 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 6.82 (brs, 1H), 7.09-7.20 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz)
I-106		(CDCl3) 1.39 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.89-2.01 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 3.31 (dd, 1H, J = 7.5, 9.6 Hz), 3.36-3.51 (m, 3H), 3.74 (dd, 1H, J = 6.9, 9.3 Hz), 4.65 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.97 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz)

[表22]

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm、その他の物性
I-107		(CDCl <sub>3</sub> ) 1.38(6H, d, J = 6.0 Hz), 1.95(1H, m), 2.11-2.29(3H, m), 2.66(2H, t, J = 8.1 Hz), 3.28(1H, dd, J = 7.8 Hz, 9.6 Hz), 3.35-3.54(3H, m), 3.76(1H, dd, J = 7.2 Hz, 9.6 Hz), 3.92(2H, t, J = 6.9 Hz), 4.64(1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 4.73(2H, s), 6.68(1H, d, J = 0.6 Hz), 6.93-7.00(3H, m), 7.40(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.74-7.79(3H, m).

[0014] [表23]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-1		II-7	
II-2		II-8	
II-3		II-9	
II-4		II-10	
II-5		II-11	

[表24]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-6			
II-13			
II-14			
II-15			
II-16			

[表25]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-17		II-23	
II-18		II-24	
II-25		II-31	
II-26		II-32	
II-27		II-33	

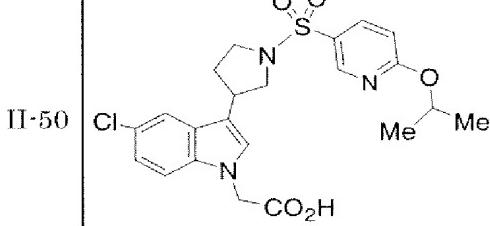
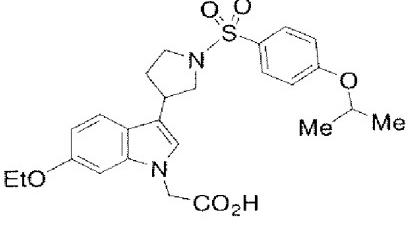
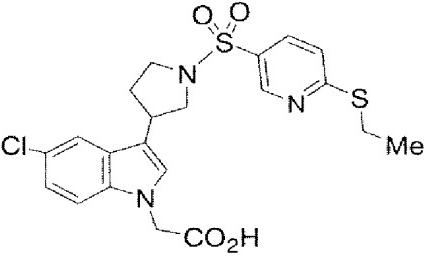
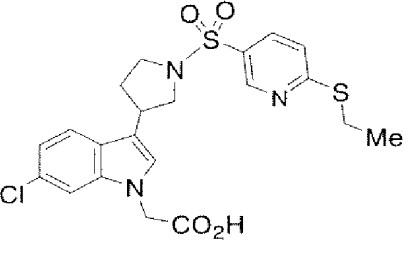
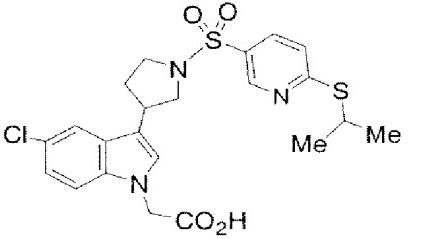
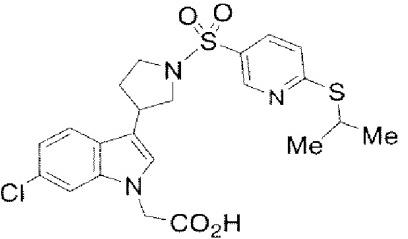
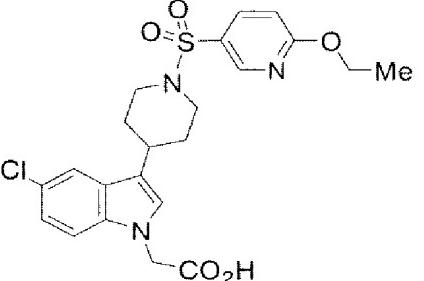
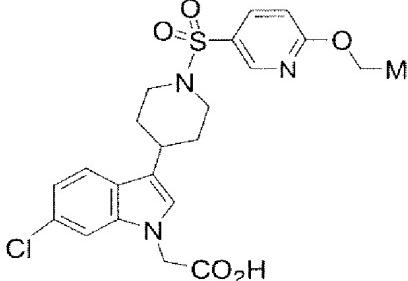
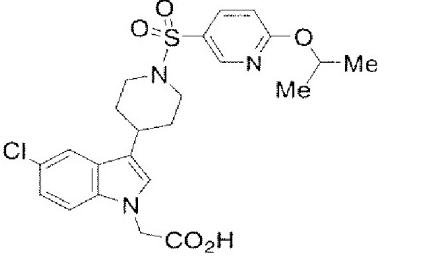
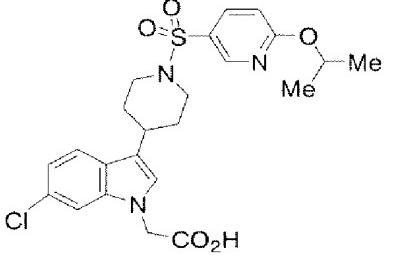
[表26]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-28		II-34	
II-29		II-35	
II-30		II-36	
II-37		II-43	
II-38		II-44	

[表27]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-39		II-45	
II-40		II-46	
II-41		II-47	
II-42		II-48	
II-49		II-55	

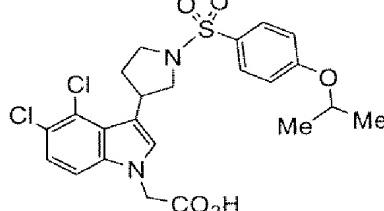
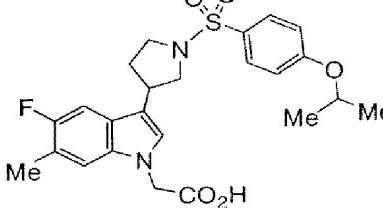
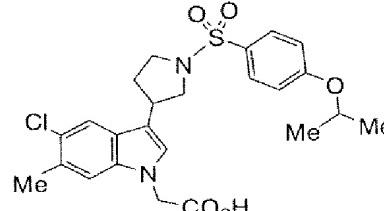
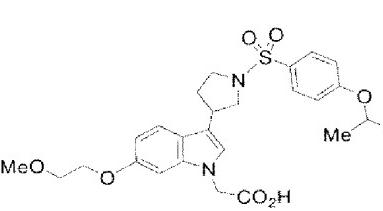
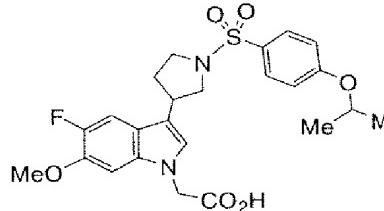
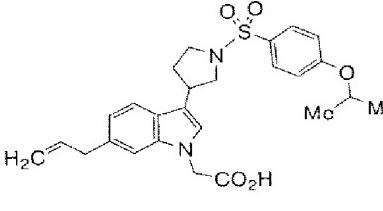
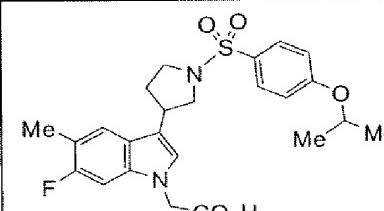
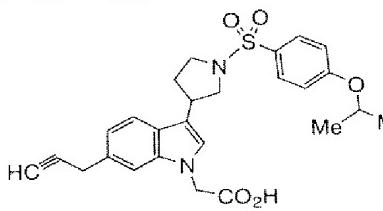
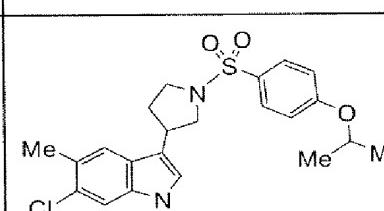
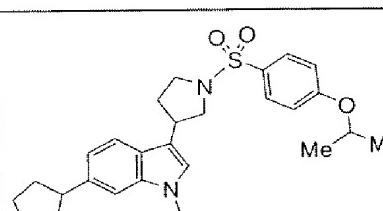
[表28]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-50		II-56	
II-51		II-57	
II-52		II-58	
II-53		II-59	
II-54		II-60	

[表29]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-61		II-67	
II-62		II-68	
II-63		II-69	
II-64		II-70	
II-65		II-71	

[表30]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-66		II-72	
II-73		II-79	
II-74		II-80	
II-75		II-81	
II-76		II-82	

[表31]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-77		II-83	
II-78		II-84	
II-85		II-91	
II-86		II-92	
II-87		II-93	

[表32]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-88		II-94	
II-89		II-95	
II-90		II-96	
II-97		II-103	
II-98		II-104	

[表33]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-99		II-105	
II-100		II-106	
II-101		II-107	
II-102		II-108	
II-109		II-115	

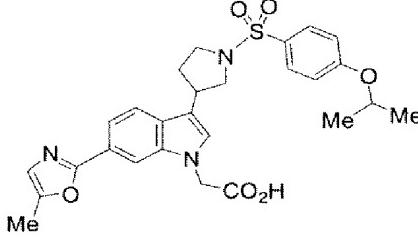
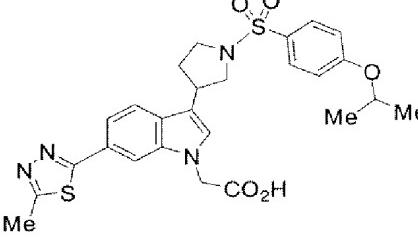
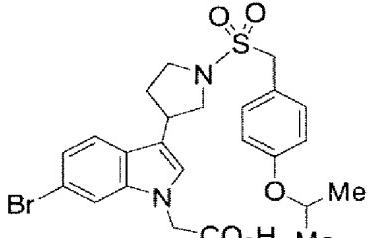
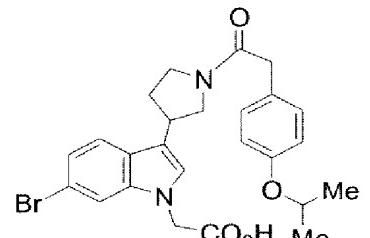
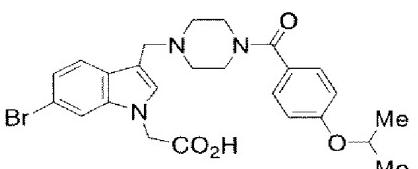
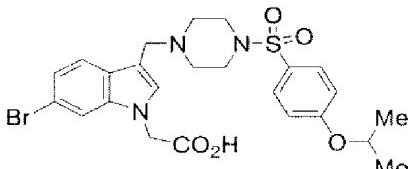
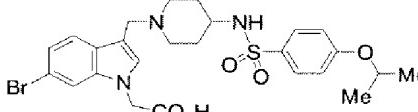
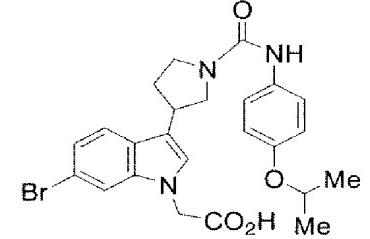
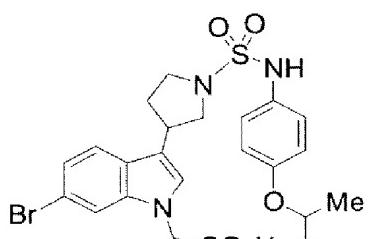
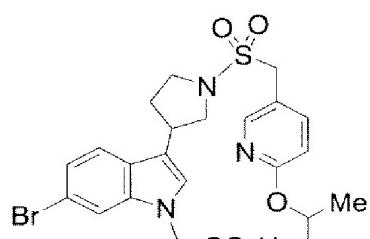
[表34]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-110		II-116	
II-111		II-117	
II-112		II-118	
II-113		II-119	
II-114		II-120	

[表35]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-121		II-126	
II-122		II-127	
II-123		II-128	
II-124		II-129	
II-125		II-130	

[表36]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
II-131		II-132	
II-133		II-134	
II-135		II-136	
II-137		II-138	
II-139		II-140	

## [0015] 試験例1 インビトロDP阻害活性

## 1) 血小板の調製およびcAMPアッセイ方法

予め1／9量の診断用3. 8%クエン酸ナトリウムを添加したシリンジで健常者から末梢血を30 mL採取し、180 gで10分間室温で遠心した後、上清を採取しPlatelet Rich Plasma (PRP)とした。得られたPRPを洗浄バッファーで3回遠心洗浄した(Washed Platelet (WP))後、血小板をミクロセルカウンターでカウントした。WPを $1.5 \times 10^8$ 個／アッセイとなるようにプレートに添加し、3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX; 0.5 mM) で5分間処置した。化合物を添加した5分後に100 nMのPGD<sub>2</sub>を添加して反応を惹起した。2分後に1N塩酸を加えて反応を停止し、12%トリトニンX-100で細胞を破壊した。上清中のcAMPはHomogeneous Trangient Fluorescence (HTRF) で測定した。

## 2)受容体結合アッセイ

調整したWPをホモジネートし、高速遠心にて膜画分を採取した。本発明化合物または比較化合物A (WO2003/097598のNo. IC-73) をプレートに添加し、[<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub>を加えた。その後、タンパク濃度2 mg/mLの血小板膜をプレートに添加して混和し、氷上で2時間静置した。反応液をタンパク低吸着性フィルターに移した後、セルハーベスターを用いて、洗浄液で8回洗浄した。最終洗浄後、水分を十分に取り除き、マイクロシンチを加えてマイクロベータで [<sup>3</sup>H]を測定しDP阻害活性を調べた。

cAMPアッセイにおける50%DP阻害活性濃度(IC50値)および受容体結合アッセイにおけるKi値を表29に示した。

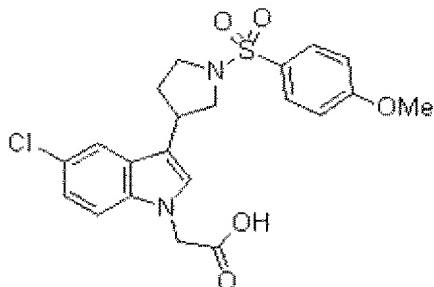
## 3)プロスタノイドアゴニストおよびアンタゴニストアッセイ

ヒトEP1、EP2、EP3、EP4、FP、TPおよびIPをそれぞれ発現したHEK293細胞を用いて、細胞内カルシウム流入またはcAMP産生を指標に本発明化合物のアゴニストおよびアンタゴニスト活性を検討した。いずれの化合物も各プロスタノイドに対するアゴニスト活性は認められなかった。また、アンタゴニスト活性(IC50値)は、WPでのcAMPにおけるIC50値と比較し、いずれも20倍以上の差が認められた。

[表37]

化合物番号	I C 50 (nM)	K i (nM)	化合物番号	I C 50 (nM)	K i (nM)
I - 3	1. 3	1. 3	I - 7 7	0. 6 2	0. 3 7
I - 9	2. 3	4. 5	I - 7 8	1. 2	
I - 1 0	1. 0	2. 5	I - 7 9	0. 1 9	0. 9 1
I - 1 4	0. 9 8	2. 1	I - 8 0	1. 4	
I - 1 9	1. 3	4. 2	I - 8 1	0. 8 6	
I - 2 3	1. 9	2. 2	I - 8 6	1. 3	
I - 3 4	2. 3	3. 4	I - 8 8	1. 2	2. 5
I - 3 8	2. 0	4. 7	I - 9 3	0. 5 0	0. 2 4
I - 4 5	1. 5	1 9	I - 9 6	0. 2 3	0. 2 1
I - 5 9	1. 1		I - 9 8	0. 9 7	
I - 6 0	0. 7 3	3. 5	I - 9 9	1. 9	
I - 6 5	0. 3 4	2. 3	I - 1 0 0	1. 9	
I - 6 6	1. 9		I - 1 0 1	0. 2 7	0. 2 1
I - 6 7	1. 4		I - 1 0 2	0. 5 6	
I - 7 2	2. 2		I - 1 0 3	0. 1 4	2 0
I - 7 3	2. 0		I - 1 0 4	1. 2	1. 3
I - 7 4	1. 9		I - 1 0 7	2. 3	
I - 7 5	1. 7	0. 6 6	比較化合物 A	2 3	

## [化22]



比較化合物 A

## 試験例2 ラットOVA喘息モデルによる試験

0. 1 mg/mL卵白アルブミン(OVA)および1 mg水酸化アルミニウムゲルをBrown Norway (BN)ラットの腹腔に投与し、感作を行った。感作後12、19、26および33日目に1%OVA溶液を超音波ネブライザー(NE-U17)でエアロゾル化し、これを曝露用チャンバーに入れたラットに30分間吸入曝露した。本発明化合物は、4回目の抗原曝露1時間前より1日1回10 mg/kgを3日間連続して経口投与した。コントロール群は、本発明化合物のかわりに0. 5%メチルセルロースを投与した。

4回目の抗原曝露3日後に、ペントバルビタール麻酔下(80 mg/kg, i. p.)でラッ

トにアセチルコリン(3. 9、7. 8、15. 6、31. 3、62. 5、125、250および500  $\mu\text{g}$  /kg)を低用量から5分間隔で順次頸部静脈に注射し、直後に生じる気道収縮反応(insufflation pressureの増加)をKonnzett&Rossler法を一部改変して測定した。アセチルコリンの濃度反応曲線から計算した曲線下面積(AUC)からコントロール群に対する気道過敏性亢進の抑制率を算出した。

気道過敏性の測定終了後、ラットの気管支肺胞を5 mLの生理食塩水で3回洗浄し、洗浄液中の総細胞数を血球計算盤を用いて光学顕微鏡下でカウントし、コントロール群に対する炎症細胞浸潤の抑制率を算出した。さらに、気道洗浄液中のムチンをムチンバインディングレクチンであるジャカリンを用いてELISA法にて測定し、コントロール群に対する粘液分泌の抑制率を算出した。

それらの結果を表38に示した。

[表38]

化合物番号	用量 (mg / kg)	抑制率 (%)		
		気道過敏性亢進	炎症性細胞浸潤	粘液分泌
I - 1 4	1 0	3 1	5 7	5 5
I - 6 5	1 0	6 2	6 1	4 0
I - 7 5	1 0	5 8	7 1	7 7
I - 7 7	1 0	1 1 0	2 8	7 2
I - 8 2	1 0	5 9	3 5	4 7
I - 1 0 3	1 0	7 1	5 8	5 2

### 試験例3 モルモット鼻閉モデルによる試験

モルモットを用いる鼻腔抵抗の測定及び抗鼻閉作用の評価の方法を以下に示す。1%卵白アルブミン(OVA)溶液を超音波ネブライザーでエアロゾル化し、これをハートレイ(Hartley)系雄性モルモットに1週間隔で2回、各10分間吸入させて感作し、その7日後に抗原を暴露して反応を惹起した。ペントバルビタール(30 mg/kg, i. p.)麻酔下にモルモットの気管を切開して鼻腔側と肺側にそれぞれカニューレを装着し、肺側には毎分60回、1回4 mLの空気を送気する人工呼吸器を接続した。ガラミン(2 mg/kg, i. v.)でモルモットの自発呼吸を停止させた後、鼻腔側のカニューレより人工呼吸器を用いて毎分70回、1回4 mLの空気を鼻吻側に送り、この送気に必要な空気圧を側枝に装着したransデューサーを介して測定し、鼻腔抵抗

の指標とした。抗原の暴露は3%OVA溶液のエアロゾルを人工呼吸器と鼻腔カニューレの間に3分間発生させることにより行った。本発明化合物は抗原暴露の10分前に静注した。成績は0から30分間の鼻腔抵抗を連続的に測定し、その30分間のAUC(縦軸に鼻腔抵抗( $\text{cmH}_2\text{O}$ )、横軸に時間(0~30分間))を指標に、ピークルに対する抑制率を求めた。

#### [0016] 製剤例

以下に示す製剤例1~8は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を意味する。

#### 製剤例1

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する:

	用量
	<u>(mg/カプセル)</u>
活性成分	250
デンプン(乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	<u>10</u>
合計	460mg

#### 製剤例2

錠剤は次の成分を用いて製造する:

	用量
	<u>(mg/錠剤)</u>
活性成分	250
セルロース(微結晶)	400
二酸化ケイ素(ヒューム)	10
ステアリン酸	<u>5</u>
合計	665mg

成分を混合し、圧縮して各重量665mgの錠剤にする。

#### 製剤例3

エアロゾル溶液は次の成分を用いて製造する:

	<u>重量</u>
活性成分	0. 25
エタノール	25. 75
プロペラント22(クロロジフルオロメタン)	<u>74. 00</u>
合計	100. 00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に加え、-30°Cに冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

#### 製剤例4

活性成分60mgを含む錠剤は次のように製造する:

活性成分	60mg
デンプン	45mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン(水中10%溶液)	4mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4. 5mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 5mg
滑石	<u>1mg</u>
合計	150mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. ふるいに通す。このようにして得た顆粒を50°Cで乾燥してNo. 18メッシュU. S. ふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

#### 製剤例5

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する:

活性成分	80mg
------	------

デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2mg</u>
合計	200mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

#### 製剤例6

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2000mg</u>
合計	2225mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

#### 製剤例7

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
シロップ	1. 25ml
安息香酸溶液	0. 10ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5ml

活性成分をNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけ、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

#### 製剤例8

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分 100mg

飽和脂肪酸グリセリド 1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

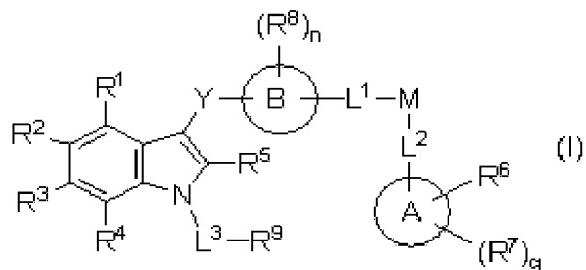
### 産業上の利用可能性

[0017] 新規なインドール誘導体がDP受容体アンタゴニスト活性を有し、アレルギー疾患に対し効果を示すことを見出した。

## 請求の範囲

[1] 一般式(I) :

[化1]



(式中、環Aは芳香族炭素環又は芳香族複素環；

環Bは3～8員の含窒素非芳香族複素環又は3～8員の含窒素芳香族複素環；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルチオ、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシリル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル

、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$R^6$ はC2—C6アルキルオキシ、置換されたC1—C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC2—C6アルケニルオキシ、置換されていてもよいC2—C6アルキニルオキシ、置換されていてもよいC3—C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいC3—C6シクロアルケニルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、C2—C6アルキルチオ、置換されたC1—C6アルキルチオ、置換されていてもよいC2—C6アルケニルチオ、置換されていてもよいC3—C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいC3—C6シクロアルケニルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、又は置換されていてもよいヘテロアリールチオ；

$R^7$ はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルオキシ、置換され

ていてもよいシクロアルケニルチオ、置換されていてもよいシクロアルケニルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$R^8$ はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、オキソ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$R^9$ はカルボキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、又はカルボキシ等価体；

Mはカルボニル又はスルホニル；

Yは単結合、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン、酸素原子、硫黄原子、又は $-N(R^{10})-$ ；

$L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ はそれぞれ独立して、単結合、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルケニレン、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキニレン、又は $-N(R^{11})-$ ；

$R^{10}$ 及び $R^{11}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換

されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、アシリル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

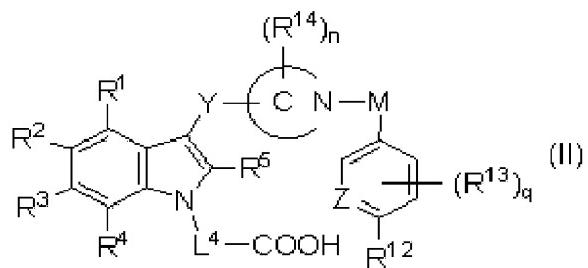
nは0、1、又は2；及び

qは0、1、2、又は3；

ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>がすべて水素原子の場合は、R<sup>9</sup>は置換されていてもよいカルバモイルではない)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

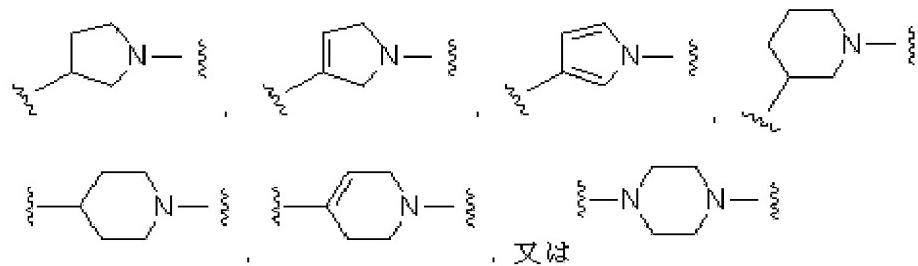
[2] 一般式(II)：

[化2]



(式中、環Cは式：

[化3]



で表わされる環；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニ

ル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルチオ、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$R^{12}$ はC2—C6アルキルオキシ、置換されたC1—C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC2—C6アルケニルオキシ、置換されていてもよいC2—C6アルキニルオキシ、置換されていてもよいC3—C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、C2—C6アルキルチオ、置換されたC1—C6アルキルチオ、置換されていてもよいC2—C6アルケニルチオ、置換されていてもよいC2—C6アルキニルチオ、置換されていてもよいC3—C6シク

ロアルキルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、又は置換されていてもよいヘテロアリールチオ；

$R^{13}$ はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$R^{14}$ はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、オキソ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

Mはカルボニル又はスルホニル；

Y及び $L^4$ はそれぞれ独立して、単結合又はヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン；

ZはCH、C( $R^{13}$ )、又はN；

nは0、1、又は2；及び

qは0、1、2、又は3)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

[3] Mがスルホニルである請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

[4]  $R^{12}$ がC2—C6アルキルオキシ、置換されたC1—C6アルキルオキシ、C2—C6アルキルチオ、又は置換されたC1—C6アルキルチオである請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

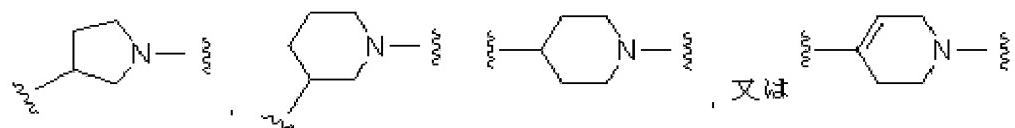
[5]  $R^3$ が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基である請求

項2記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

[6]  $R^{13}$ がハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアルキルオキシであり、 $q$ が0又は1である請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

[7] 環Cが式:

[化4]



である請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

[8]  $Y$ が単結合であり、 $n$ が0である請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

[9]  $L^4$ が置換されていてもよいC1—C6アルキレンである請求項2～8のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

[10] 請求項1～9のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を有効成分として含有する医薬組成物。

[11] DP受容体拮抗剤である請求項10記載の医薬組成物。

[12] アレルギー疾患治療剤である請求項10記載の医薬組成物。

[13] アレルギー疾患治療剤が喘息治療剤である請求項12記載の医薬組成物。

[14] 請求項1～9のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を投与することを特徴とするDP受容体に関連する疾患の治療方法。

[15] DP受容体に関連する疾患が喘息である請求項14記載の治療方法。

[16] DP受容体に関連する疾患の治療剤を製造するための請求項1～9のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用。

[17] DP受容体に関連する疾患が喘息である請求項16記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/314345

### A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/04 (2006.01) i, A61K31/404 (2006.01) i, A61K31/4439 (2006.01) i, A61K31/454 (2006.01) i, A61P11/06 (2006.01) i, A61P37/08 (2006.01) i, A61P43/00 (2006.01) i, C07D401/14 (2006.01) i, C07D403/04 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

### B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/04, A61K31/404, A61K31/4439, A61K31/454, A61P11/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/14, C07D403/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN), JMEDPlus (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPlus (JDream2)

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1505061 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 09 February, 2005 (09.02.05), Abstract; Claims; Par. Nos. [0081], [0082] & WO 2003/097598 A1 & AU 2003231509 A1 & US 2005/171143 A1 & JP 2004-505331 A	1-13, 16, 17
X	US 2005/096376 A1 (Gruenenthal GmbH), 05 May, 2005 (05.05.05), Abstract; Claims & WO 2005/019208 A1 & DE 10337184 A1 & EP 1654253 A1	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
04 August, 2006 (04.08.06)

Date of mailing of the international search report  
15 August, 2006 (15.08.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/314345

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2000/76521 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) , 21 December, 2000 (21.12.00) , Abstract; Claims & AU 200050445 A & EP 1105135 A1 & NO 200100743 A & KR 2001072471 A & CN 1320037 A & BR 200006675 A & CZ 200100559 A3 & MX 2001001465 A1 & US 6469006 B1 & HU 200200734 A2 & JP 2003-501476 A & AU 761719 B & IN 200100118 P3	1-10
A	WO 2005/044260 A1 (OXAGEN LTD.) , 19 May, 2005 (19.05.05) , & US 2005/119268 A1	1-13, 16, 17

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/JP2006/314345**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 14 , 15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 14 and 15 pertain to [methods for treatment of the human body by therapy] and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl. C07D401/04(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl. C07D401/04, A61K31/404, A61K31/4439, A61K31/454, A61P11/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/14, C07D403/04

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), REGISTRY(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 1505061 A1 (SHIONOGI & CO LTD) 2005.02.09, Abstract, Claims, [0081], [0082] & WO 2003/097598 A1 & AU 2003231509 A1 & US 2005/171143 A1 & JP 2004-505331 A	1-13, 16, 17

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

04.08.2006

## 国際調査報告の発送日

15.08.2006

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

4C 9284

瀬下 浩一

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 2005/096376 A1 (Gruenthal GmbH) 2005.05.05, ABSTRACT, Claims & WO 2005/019208 A1 & DE 10337184 A1 & EP 1654253 A1	1-10
X	WO 2000/76521 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2000.12.21, Abstract, CLAIMS & AU 200050445 A & EP 1105135 A1 & NO 200100743 A & KR 2001072471 A & CN 1320037 A & BR 200006675 A & CZ 200100559 A3 & MX 2001001465 A1 & US 6469006 B1 & HU 200200734 A2 & JP 2003-501476 A & AU 761719 B & IN 200100118 P3	1-10
A	WO 2005/044260 A1 (OXAGEN LIMITED) 2005.05.19, & US 2005/119268 A1	1-13, 16, 17

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 14, 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
　請求の範囲 14, 15 は [治療による人体の処置方法に関するもの] であって、PCT 規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立て手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつたが、異議申立て手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかつた。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかつた。